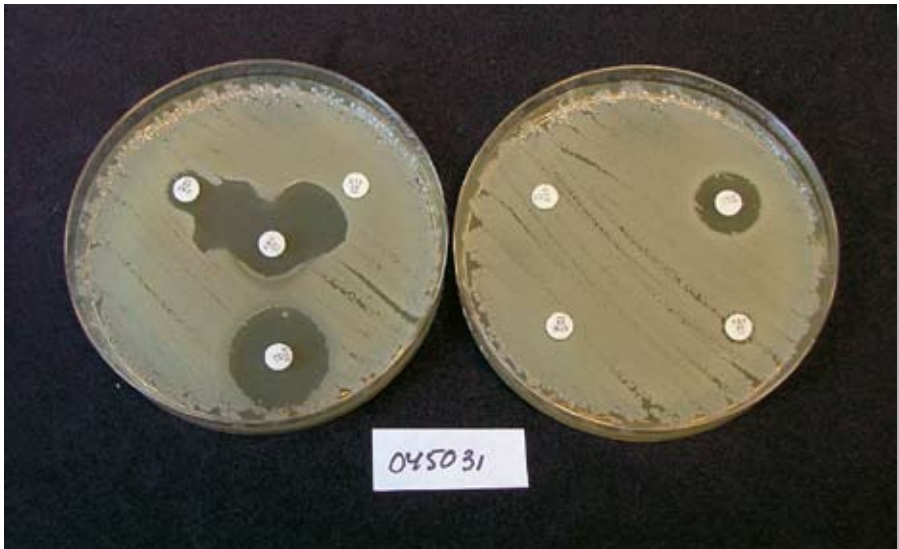
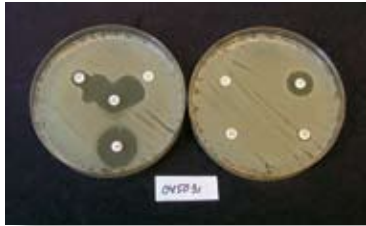


ESBL-resistens hos tarmbakterier

FÖRSLAG TILL ÅTGÄRDSPROGRAM
BAKGRUNSDOKUMENT
DECEMBER 2007





Omslagsbild: Odlingsplattor med ESBL-bildande bakteriestam.

Den vänstra plattan visar synergier mellan klavulansyra och cefotaxim/ceftazidim, ett av sätten att påvisa ESBL. Den högra plattan visar uttalad resistens för olika beta-laktamantibiotika.

Bilden är tagen på Avdelningen för Klinisk Mikrobiologi, Malmö Universitetssjukhus av Maria Hylén-Ohlsson.

DEL 1 – ÅTGÄRDSPROGRAM

Förkortningar	4
Stramas uppdrag	5
Sammanfattning.....	6
Definition av ESBL	9
Diagnostik av ESBL	10
Anmälan enligt smittskyddslagen	12
Epidemiologisk typning av bakterier med ESBL.....	13
Konsekvenser av ESBL.....	14
Strategier för att motverka en fortsatt ökning av ESBL-problemet	15
Rekommendationer för vård av patienter med ESBL-bildande bakterier.....	16
Antibiotikarekommendationer	18
Medverkande experter	20

DEL 2 – BAKGRUNSDOKUMENT

Vad är ESBL?	21
Diagnostik av ESBL	25
Screening av ESBL.....	28
Epidemiologiska typningsmetoder för ESBL	30
Riskfaktorer för ESBL	33
Kliniska konsekvenser av ESBL.....	35
ESBL-epidemiologi i Sverige	37
Erfarenheter av interventioner internationellt.....	42
Erfarenheter av interventioner i Sverige.....	44
Socialstyrelsens inventering av handläggning av patienter med ESBL	48
Befintliga rekommendationer för vård av patienter med ESBL.....	50
ESBL och antibiotikastrategier.....	53
Slutkommentarer	59
Referenser	61

AmpC	Cefalosporinaser som inaktiveras av kloxacillin eller borsyra
CTX-M	En av tre huvudgrupper av ESBL-enzymmer
EARSS	Europeiskt nätverk av nationella nätverk för resistens- övervakning
EDTA	Ethylenediaminetetraacetic acid (chelator av metalljoner).
ESBL	Extended spectrum beta-lactamases
ICD-10	WHO's International Statistical Classification of Diseases
MBL	Karbapenemaser som inaktiveras av EDTA
MRG	Multiresistenta gramnegativa stavar
MRSA	Meticillinresistenta gula stafylokocker
PCR	Polymerase chain reaction (teknik för att amplifiera DNA)
PFGE	Pulsed Field Gel Electrophoresis
RAF, RAF-M	Referensgruppen för antibiotikafrågor och dess metodgrupp
SHV	En av tre huvudgrupper av ESBL-enzymmer
SMI	Smittskyddsinstitutet
TEM	En av tre huvudgrupper av ESBL-enzymmer
VRE	Vancomycinresistenta enterokocker

Stramas uppdrag

Strama skall verka för sektorsövergripande samordning av arbetet mot antibiotikaresistens. Enligt instruktionen ska Strama bland annat utifrån analyser av övervakning ta initiativ till åtgärder som i första hand rör människors hälsa, samt verka för att handlingsprogram tas fram på regional och lokal nivå. Strama uppfattar att det internationella och nationella läget med spridning av ESBL-bildande bakterier är så allvarligt att det motiverar att en nationell strategi tas fram och har därför tagit initiativ till att sammanställa ett förslag till åtgärdsprogram för att försöka bromsa utvecklingen.

Förslaget grundar sig på fakta och erfarenheter från experter utsedda av myndigheter och organisationer. Bakgrundsdokumentet presenteras i del 2. Hela dokumentet finns också på www.strama.se.

Sammanfattning

Tarmbakterier som *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* och besläktade arter tillhör de viktigaste sjukdomsframkallande bakterierna. I allt ökande omfattning rapporteras att de förvärvat en överförbar form av antibiotikaresistens, ”extended spectrum beta-lactamases” – ESBL. Resistensen innebär att vissa grupper av antibiotika (penicilliner och cefalosporiner) som länge använts i behandlingen av vanliga infektioner såsom urinvägsinfektioner, infektioner efter bukoperationer och blodförgiftning, inte längre är verksamma. Bakterier med denna resistens har hittills varit sällsynta i Sverige men ökar nu snabbt. Bakterier med ESBL bär ofta samtidigt på resistens mot andra antibiotika och blir på grund av denna multiresistens särskilt svårbehandlade. Våldokumenterade konsekvenser av detta är ökad dödlighet, förlängda vårdtider och ökade kostnader för sjukhusen p.g.a. spridningen av ESBL-bildande bakterier.

ESBL-bildande bakterier förekommer såväl i samhället som på sjukhus i Sverige. Sverige har till det europeiska övervakningssystemet EARSS (<http://www.rivm.nl/earss/>) rapporterat att 1,1 % av alla *E. coli* och 0,8 % av alla *K. pneumoniae* i blododlingar 2006 var ESBL-producerande. Antal fynd av ESBL har ökat snabbt i Sverige inom loppet av några år och flera utbrott har rapporterats. I februari 2007 infördes anmälningsplikt enligt smittskyddslagen. Under första halvåret därefter rapporterades mer än 1000 fall där samtliga landsting/regioner var representerade. Detta innebär att antalet anmälda fall av ESBL i Sverige är mer än dubbelt så många som för MRSA (meticillinresistenta *Staphylococcus aureus*).

Ökningen av ESBL i vården orsakas troligen av hög och/eller felaktig antibiotikaanvändning i kombination med spridning av bakterier mellan patienter och av resistensgener mellan bakterier. Spridning mellan patienter sker genom direkt överföring till följd av bristande följsamhet till basala vårdhygieniska rutiner. Okritisk antibiotikaanvändning selekterar för de resistenta bakterierna som ökar i antal och får ytterligare möjligheter att spridas. Utanför vården

bidrar sannolikt import via livsmedel och resande i en hittills okänd omfattning till ökningen.

Hälso- och sjukvården ställs inför en rad svåra frågor angående konsekvensen när bakterier med ESBL blir allt vanligare: Är vi på väg att förlora kontrollen över utvecklingen av antibiotikaresistens? Hur förändrar vi bäst våra behandlingsstrategier? Hur påverkas organisationen av sjukvård och annat omhändertagande? Kan vi möta de nya hoten med skärpta rutiner för vårdhygien och antibiotikaanvändning? Hur ska vi få kontroll över den nya situationen?

Sjukvårdhuvudmannen ansvarar för att verksamheten har ett ledningssystem för en trygg och säker vård (SOSFS 2005:12).

Verksamhetschefen ska fastställa rutiner som förebygger vårdrelaterade skador och ansvarar för att det sker en fortlöpande uppföljning som kvalitetssäkrar dessa rutiner.

Hälso- och sjukvårdspersonalen ska följa basala hygienrutiner och andra beslutade åtgärder för att motverka uppkomst och spridning av ESBL och andra smittor.

Målet med Stramas förslag till åtgärdsprogram är att andelen *E. coli* och *K. pneumoniae* i blodisolat som har ESBL inte skall överstiga 1 % samt att förekomst av ESBL inte ska påverka nuvarande rekommendationer för behandling av nedre urinvägsinfektioner. Strama anser att åtgärderna i programmet bör genomföras snarast och vara fullt införda senast vid utgången av 2008.

Utvecklingen av bakterieresistens är dynamisk och nya resistensmekanismer uppstår kontinuerligt. Stramas förslag till åtgärder bygger på dokumenterade principer för handläggning av patienter med ESBL, där tidig upptäckt av fall, följsamhet till vårdrutiner och antibiotikarekommendationer utgör hörnstenar. Många av principerna torde därför vara tillämpliga på andra resistensmekanismer varför detta program, åtminstone i vissa delar, kan tjänstgöra som en modell för vad andra åtgärdsprogram kan innehålla. Den snabba utvecklingen inom området innebär också att programmet kan komma att behöva uppdateras när ny kunskap tillkommer. För fördjupning samt referenser hänvisas till bakgrundsdokumentet i del 2.

Åtgärdsprogrammet tar upp följande områden:

Laboratoriemetoder

- Diagnostik, screening, epidemiologisk typning och anmälan enligt smittskyddslagen.

Dokumentation och konsekvensbeskrivning

- Adekvata ICD-10 tillägskoder för antibiotikaresistens och etiologi.
- Verktyg för spårbarhet av patienter genom vårdkedjan för att underlätta smittspridningsarbetet.

Behov av att vårdgivaren upprättar en strategisk plan för att motverka spridningen av ESBL där planen innefattar:

- En ledningsgrupp med tydligt uppdrag och mandat som kan aktiveras med kort varsel i samband med utbrott.
- Vårdhygieniska riktlinjer, antibiotikastrategier samt hur enkelrum mobiliseras i händelse av ett utbrott.

Rekommendationer för vård av patienter

- Screeningundersökning.
- Rutiner för vård av patienter med påvisad eller misstänkt ESBL-bildande bakterier.
- Informationsöverföring och smittspårning.

Riktlinjer för antibiotikaanvändning

- För att motverka fortsatt resistensutveckling.
- För behandling av patienter med infektioner orsakade av ESBL-bildande bakterier.

Definition av ESBL

ESBL är en grupp enzymer som bryter ned antibiotika tillhörande grupperna penicilliner och cefalosporiner och gör dessa verkningslösa. ESBL har traditionellt definierats som överförbara betalaktamaser som kan hämmas av klavulansyra, tazobaktam eller sulbaktam och som kodas av gener som kan utväxlas mellan bakterier. Den vanligaste genetiska varianten av ESBL är idag CTX-M. Sedan den ursprungliga definitionen av ESBL utarbetades har det tillkommit flera betalaktamaser med motsvarande eller mer omfattande spektrum för nedbrytning av betalaktamantibiotika. De mest kliniskt relevanta av dessa är de plasmidmedierade AmpC betalaktamaserna och metallobetalaktamaserna. Kliniska, bakteriologiska och vårdhygieniska konsekvenser av att påvisa dessa enzymer torde vara de samma oberoende av typ av enzym.

Strama föreslår att

- RAF och RAF-M verkar internationellt för att den mikrobiologiska definitionen av ESBL utvidgas till att även inkludera övriga överförbara cefalosporinaser och karbapenemaser som inte hämmas av klassiska enzymhämmare som klavulansyra, tazobaktam och sulbaktam.

Diagnostik av ESBL

Med gällande svenska och europeiska brytpunkter detekteras alla kliniskt relevanta ESBL med cefotaxim och ceftazidim, d.v.s. åtminstone en av dessa kommer att kategoriseras som I eller R. Tidigare har alla bakterieisolat där ESBL påvisats rapporterats som resistent mot alla betalaktamer förutom karbapenemer. Den nya rekommendationen från Referensgruppen för Antibiotikafrågors metodgrupp RAF-M erbjuder nu en möjlighet att efter MIC-bestämning rapportera isolaten efter den SIR-kategorisering som de nya brytpunkterna anvisar.

Genotypisk karakterisering av ESBL utförs i nuläget i Sverige endast av laboratorier med specialintresse för ESBL. Dessa metoder kan komplettera övriga epidemiologiska typningsmetoder och vara av värde till exempel vid utbrotsutredningar.

Enkla PCR-baserade metoder som kan utföras av de flesta svenska laboratorier, åtminstone på regionnivå, är nu tillgängliga. Med multiplex-PCR kan man klassificera CTX-M-positiva isolat i 4 subgrupper, medan ytterligare karakterisering kräver DNA sekvensering, alternativt pyrosekvensering. För klassificering av TEM- och SHV-deriverade ESBL krävs fortfarande DNA sekvensering.

Strama föreslår att

de mikrobiologiska laboratorierna

- artbestämmer alla kliniskt relevanta *Enterobacteriaceae*.
- undersöker alla *E. coli* och *Klebsiella pneumoniae* på förekomst av ESBL i enlighet med RAF:s rekommendationer. Laboratorierna bör överväga att generellt undersöka även andra *Enterobacteriaceae* på förekomst av ESBL, särskilt isolat med multiresistens.¹
- inför rutiner för snabb informationsöverföring till vårdhygien och smittskydds enheten när bakterier med ESBL och/eller multiresistens¹ påvisas inom slutenvård eller på äldreboenden.
- etablerar metoder för genotypning av vanligt förekommande ESBL alternativt etablerar samverkan med annat laboratorium med denna kompetens för att indikera eller utesluta samband vid utredning av misstänkta utbrott.
- rapporterar resultat av genomförd genotypning i SmiNet2.

RAFs metodgrupp

- utarbetar rekommendationer för hur laboratorierna skall detektera övriga enzymer (till exempel cefalosporinaser och karbapenemaser) som faller utanför nuvarande ESBL-definition.

Smittskyddsinstitutet

- etablerar metoder för att karakterisera isolat med ovanlig genotyp så att fynd kan tas emot för närmare karakterisering/konfirmering.

¹ Med multiresistens hos *Enterobacteriaceae* menas resistens mot tre eller fler av följande antibiotikaklasser: cefalosporiner, karbapenemer, kinoloner, aminoglykosider, trimetoprim/trimsulfa.

Anmälan enligt smittskyddslagen

ESBL-producerande *Enterobacteriaceae* är anmälningspliktiga enligt Smittskyddslagen sedan 2007-02-01. Socialstyrelsens föreskrift ålägger mikrobiologiska laboratorier att anmäla fall av ESBL-bildande bakterier. Klinisk anmälan behöver inte göras.

Under de första sex månaderna rapporterades 1 021 patienter. *E. coli* var vanligaste inrapporterade bakterieart, följt av *K. pneumoniae*. I 15 % av alla insända laboratorierapporter var art inte angiven. 70 % av alla laboratorierapporter utgjordes av urinodlingar, medan invasiva isolat förekom i 5 % av fallen. Resistensmönster är ofullständigt angivet i anmälningarna varför förekomsten av multiresistens hos anmälda stammar inte kan bedömas.

Strama föreslår att

laboratorierna rapporterar

- bakterieart.
- bakteriens känslighet för cefotaxim och ceftazidim, imipenem och meropenem, en kinolon, trimetoprim (eller trimetoprim-sulfa) och en aminoglykosid.

Smittskyddsinstitutet

- förtydligar kriterier för anmälan i SmiNet2.
- anpassar relevanta förval för rapport av antibiotikaresistens i SmiNet2.
- möjliggör angivande av genotyp av ESBL i SmiNet2.

Epidemiologisk typning av bakterier med ESBL

Epidemiologisk typning av bakterier utförs i huvudsak för två ändamål; för att lokalt följa spridning och kontrollera utbrott och för att få en nationell överblick över det epidemiologiska läget. På regional/lokal nivå behöver laboratorierna implementera en typningsmetodik som möjliggör typning av alla påvisade ESBL-bildande bakterier för att tidigt kunna upptäcka epidemiologiska anhopningar av bakterieisolat. Eventuellt kan mindre laboratorier samordna typning när kompetens eller utrustning saknas.

Strama föreslår att

- referensmetodiken för typning av ESBL-bärande bakterier görs tillgänglig både på Smittskyddsinstitutet och på regionlaboratorierna.
- prover från aktuella utbrottsutredningar besvaras inom 14 dagar efter att isolaten har mottagits.

Smittskyddsinstitutet

- tar fram rekommendationer för typning av bakterier med ESBL, driver metodutveckling på området och etablerar kapacitet för att konfirmera misstänkta utbrott.
- tillhandahåller en metod för plasmidtypning.

de mikrobiologiska laboratorierna

- etablerar en strategi för epidemiologisk typning av ESBL-bildande bakterier med någon av de metoder som har föreslagits i bakgrundsdokumentet. Samordning på regional nivå är rimligt.
- sänder in utvalda bakterieisolat med misstänkt epidemiologiskt samband till Smittskyddsinstitutet för närmare karakterisering för att få en nationell överblick över de viktigaste ESBL-klonerna.

Konsekvenser av ESBL

ESBL-bakteriemi har i en metaanalys visats vara förenad med ökad mortalitet. Förlängd vårdtid har visats i sex studier och i tre studier har visats förhöjd ekonomisk kostnad förknippad med infektion av och kolonisation med ESBL-producerande bakterier. Trots dessa betydande konsekvenser rapporterade i internationella studier, kan man med nuvarande dokumentation i svensk sjukvård inte mäta konsekvensen av ESBL-producerande bakterier för mortalitet, vårdtid och ökad kostnad. Smittspårningsarbetet med identifiering av patienter som kan vara exponerade och behöva provtas måste bedrivas manuellt med stor möda eftersom man inte vet vilka patienter som vårdats på vilka platser en viss tidpunkt.

Strama föreslår att

- adekvata ICD-10 tillägskoder² för antibiotikaresistens, U80.0 (ESBL)
samt
etiologiskt agens
 - B96.1 *Klebsiella pneumoniae*
 - B96.2 *Escherichia coli*registreras vid vård av patienter med ESBL-bärande bakterier (utöver sjukdomsdiagnos).
- vårdgivarna utvecklar och tillhandahåller ett verktyg för spårbarhet av patienter (inklusive sängplats) i vårdkedjan.

²<http://www.who.int/classifications/apps/icd/icd10online/>

Strategier för att motverka en fortsatt ökning av ESBL-problemet

Konsekvent tillämpning av basala hygienrutiner, rengöring av patientens närmiljö och placering av patienter som bär ESBL-bildande bakterier i enkelrum har visats kunna begränsa förekomst och spridning av ESBL. Användning av cefalosporiner och kinoloner är riskfaktorer för uppkomst av ESBL både i öppen och sluten vård. Reduktion i användningen av cefalosporiner har visats kunna minska förekomst och spridning av ESBL, men långtidseffekter av ändrad antibiotikastrategi har endast studerats i begränsad omfattning.

Från de ESBL-utbrott som förekommit i Sverige är erfarenheten att trängsel på sjukhusen och flerpatientrum med gemensamma hygienutrymmen tros ha bidragit till omfattningen av smittspridningen. En kombination av omfattande screening, vårdhygieniska och antibiotikapolitiska åtgärder har genomförts för att hejda utbrotten. Det är fortfarande för tidigt att säga om de genomförda åtgärderna har haft önskad effekt eller vilka långtidseffekter man kommer att se.

Strama föreslår att

- vårdgivaren upprättar en strategisk plan för att motverka spridningen av ESBL där planen innefattar
 - en ledningsgrupp med tydligt uppdrag och mandat som kan aktiveras med kort varsel i samband med utbrott.
 - vårdhygieniska riktlinjer, antibiotikastrategier samt hur enkelrum mobiliseras i händelse av ett utbrott.

Rekommendationer för vård av patienter med ESBL-bildande bakterier

I de landsting där riktlinjer för vård av patienter med ESBL-bildande bakterier har framtagits varierar innehållet i viss utsträckning. Utöver konsekvent tillämpning av basala hygienrutiner råder enighet om att följande faktorer hos patienter innebär hög risk för spridning av ESBL-bildande bakterier: bukdränage/stomi, tracheostoma, större omlägningskrävande sår, KAD/RIK (Ren Intermittent Kateterisering), urin- och fecesinkontinens, diarré. Hur länge risken för smittspridning kvarstår p.g.a. bärarskap i tarmen är idag oklart.

I en utbrottssituation kan lokal anpassning av följande rekommendationer behövas till exempel för att säkra informationsöverföring.

Stramas förslag

Screening av patient vid inläggning på sjukhus

- Patienter som vårdats utomlands (de senaste 6 månaderna) eller i vårdmiljö med pågående utbrott screeningodlas, för förslag till metod se bakgrundsdocument. Prov tas från rectum/feces och i förekommande fall även från kateterurin, sår, bukdränage och motsvarande.
- Personal behöver inte screeningodlas.

Vårdrutiner

- Vårdtagare och besökande informeras om vikten av god handhygien.
- Patienter med diarré, urin- och/eller fecesinkontinens, vårdas på enkelrum med eget hygienutrymme, serveras all mat på rummet och vistas inte i gemensamma utrymmen på avdelningen.
- Patienter med andra riskfaktorer vårdas i möjligaste mån på enkelrum med eget hygienutrymme, men kan vistas fritt på avdelningen förutsatt att eventuella sår är väl täckta. De kan äta med övriga patienter men bör serveras all mat och dryck.

Informationsöverföring

- Vid överföring av vårdtagare inom eller mellan vårdinstanser informeras mottagaren om patientens bärarskap.
- När ESBL-bildande bakterier påvisats hos en patient dokumenteras det med en tydlig journalanteckning.

Smittspårning

- Vid anhopning av fall utföres smittspårning under ledning av vårdhygien/smittskydd. Odlingsprov tas i dessa sammanhang alltid från rectum/feces. I förekommande fall tas prov från kateterurin, sår, bukdränage och motsvarande.

Antibiotikarekommendationer

Antibiotikarekommendationer har två huvudsyften beträffande ESBL: att motverka selektion av ESBL och därmed ökade resistensproblem och att säkerställa adekvat behandling av infektioner orsakade av verifierade fynd av ESBL-producerande stammar. Reduktion av cefalosporin användning till förmån för piperacillin/tazobaktam har visats vara en gynnsam antibiotikastrategi för att minska förekomst och spridning av ESBL även om långtidseffekter av ändrad antibiotikastrategi endast studerats i begränsad omfattning. Det är samtidigt viktigt att begränsa karbapenemanvändningen för att förhindra uppkomst av andra typer av resistens.

Evidensen för effekten av behandling av ESBL-bildande bakterier med olika antibiotikaalternativ är ofullständig. För exempel på förslag till empirisk behandling i avvaktan på odlings svar i ”normalläge” respektive ”i utbrottsituation” hänvisas till bakgrundsdokumentet.

Stramas förslag

För att generellt motverka selektion av ESBL-producerande stammar rekommenderas att

- användningen av 2:a och 3:e generationens cefalosporiner kraftigt minskar. När så är möjligt kan detta ersättas med bensylpenicillin +/- aminoglykosid, eller vid allvarliga och/eller kirurgiska infektioner med piperacillin/tazobactam och aminoglykosider.
- kinoloner ej används för behandling av nedre okomplicerad UVI hos kvinnor vare sig i öppen eller slutenvård.
- kinoloner och cefalosporiner inte används som peroperativ profylax.

Antibiotikaalternativ vid behandling av infektioner där odling visat ESBL-bildande bakterier:

- Pyelonefrit: piperacillin/tazobactam (vid MIC \leq 8 mg/L) kan prövas om patienten är kliniskt stabil.
- Pneumoni: som alternativ till karbapenem kan piperacillin/tazobactam prövas (vid MIC \leq 8 mg/L) eller cefepim (vid MIC \leq 1 mg/L).
- Bukinfektion och sepsis: karbapenem.
- Nedre urinvägsinfektion: fosfomicin, pivmecillinam (eventuellt i kombination med amoxicillin/klavulansyra), nitrofurantoin.

Medverkande experter

Stramas förslag till åtgärdsprogram grundar sig på faktaunderlag och erfarenheter inhämtade från följande experter utsedda av respektive organisation/myndighet:

Rolf Alsterlund, *Infektionskliniken Kristianstad*

Otto Cars, *Strama*

Hans Fredlund, *Smittskyddsläkarföreningen*

Christian G Giske, *Referensgruppen för antibiotikafrågor (RAF), RAFs metodgrupp*

Gunnar Kahlmeter, *Smittskyddsinstitutet/RAF/RAFs metodgrupp*

Kerstin Mannerquist, *Smittskyddsinstitutet*

Eva Melander, *Strama/RAFs metodgrupp*

Åsa Melhus, *Akademiska sjukhuset, Uppsala/RAF*

Inga Odenholt, *RAF*

Barbro Olsson-Liljequist, *Smittskyddsinstitutet/RAF/RAFs metodgrupp*

Johan Struwe, *Smittskyddsinstitutet/Strama*

Tomas Söderblom, *Smittskyddsinstitutet*

Torbjörn Söderström, *Akademiska sjukhuset, Uppsala*

Christina Åhrén, *Svensk Förening för Vårdhygien*

Observatörer från Socialstyrelsen:

Inger Andersson von Rosen

Inger Riesenfelt-Örn

Anders Tegnell

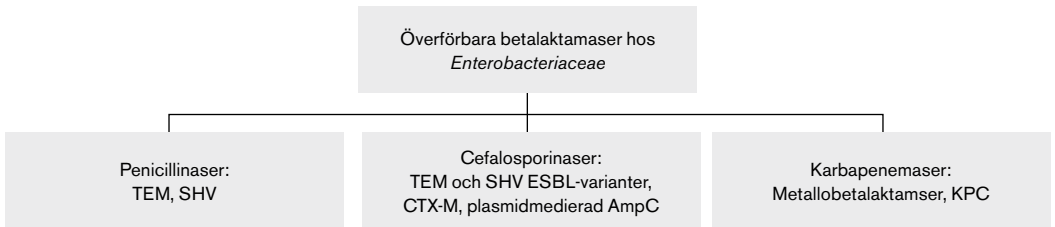
Observatör från Statens Veterinärmedicinska Anstalt:

Christina Greko

Vad är ESBL?

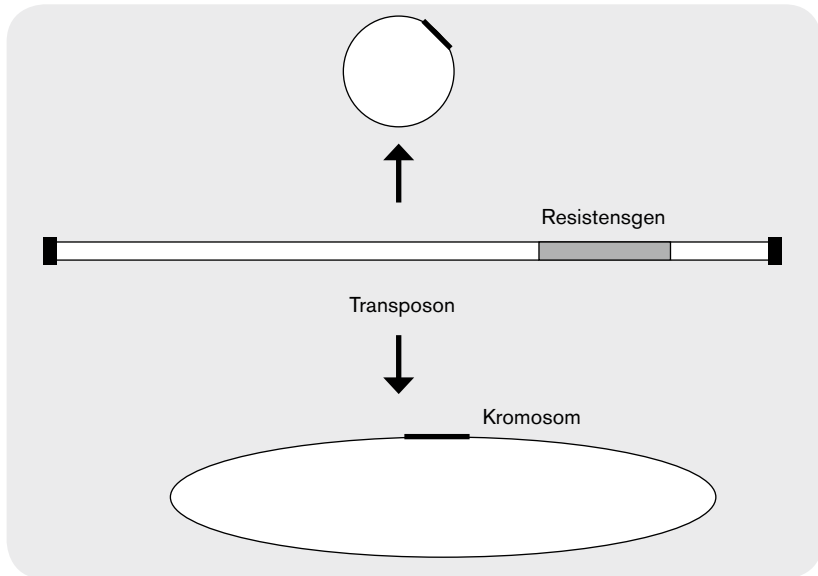
AV CHRISTIAN G. GISKE OCH EVA MELANDER

Definition. Tarmbakterier som *Escherichia coli* och *Klebsiella* kan orsaka bland annat urinvägsinfektioner, infektioner i bukhålan, luftvägsinfektioner och infektioner i blodbanan. Sådana infektioner har ofta behandlats med betalaktamantibiotika, främst penicilliner och cefalosporiner. Till gruppen av betalaktamantibiotika räknas även monobaktamer och karbapenemer. Enzymer som kan bryta ned dessa substanser kallas betalaktamaser. Betalaktamaser klassas som penicillinaser, cefalosporinaser eller karbapenemaser beroende på vilken nedbrytningsprofil de har (Figur 1). Många av betalaktamaserna kan inaktiveras av betalaktamashämmare som klavulansyra, tazobactam och sulbactam.^{1,2}



FIGUR 1. De viktigaste överförbara betalaktamaserna hos *Enterobacteriaceae*.

ESBL (Extended-Spectrum Beta-Lactamases) är enzymer som kan bryta ned cefalosporiner med utvidgat antibakteriellt spektrum (3:e generationens cefalosporiner: cefotaxim, ceftazidim och ceftriaxon). ESBL kan även bryta ned penicilliner, monobaktamer och övriga cefalosporiner (inklusive cefuroxim), men i mindre grad 4:e generationens cefalosporiner (till exempel cefepim). Karbapenemerna räknas som stabila mot nedbrytning av ESBL. ESBL-generna sit-



FIGUR 2. Transposon, plasmid och bakteriell kromosom. Bilden visar en transposon, ett mobilt genetisk element som kan förflytta sig mellan plasmider och bakteriekromosomen. Transposonen innehåller resistensgener och andra gener av betydelse för strukturens funktion. Efter förflyttning av en transposon till en plasmid kan den senare överföras mellan bakteriestammar genom så kallad konjugation.

ter ofta på transposoner eller andra mobila genetiska element och kan spridas horisontellt mellan bakterier och bakteriearter via plasmider. Framför allt förekommer ESBL hos *Escherichia coli* och *Klebsiella pneumoniae*.³

Man skulle egentligen kunna definiera alla betalaktamaser som kan bryta ned 3:e generationens cefalosporiner som ESBL. Vid den tidpunkt som ESBL först detekterades fanns dock bara en typ av överförbara cefalosporinaser, nämligen de som kan inaktiveras av klassiska betalaktamasinhibitorer som klavulansyra, tazobaktam och sulbaktam. I nuläget finns även fyra andra typer av enzymer:

- Cefalosporinaser som inaktiveras av kloxacillin eller borsyra (AmpC).^{4,5}
- Karbapenemaser som inaktiveras av EDTA (metallo-betalaktamaser, MBL).⁶

- Karbapenemaser som inaktiveras av klavulansyra, tazobactam och sulbactam. Flera varianter finns, men av störst kliniskt intresse är KPC (*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase).⁴
- Karbapenemaser som i varierande grad inaktiveras av klavulansyra, tazobactam, sulbactam och EDTA (OXA-karbapenemaser).⁷

Alla dessa kategorier av betalaktamaser bryter ned 3:e generationens cefalosporiner och är överförbara. På sikt är det därför logiskt att inkludera samtliga i ESBL-begreppet då de har minst lika stora behandlingsmässiga och vårdhygieniska konsekvenser som klassiska ESBL. Dock är det fortfarande vanligt internationellt att använda följande smalare definition av ESBL:³

- Överförbar.
- Cefalosporinasprofil (ej karbapenemasprofil).
- Möjlig att inaktivera med hjälp av klavulansyra, tazobactam eller sulbactam.

I detta dokument används den smala ESBL-definitionen. Ett alternativ är att begreppet på sikt internationellt och nationellt utvidgas till att omfatta även ovan nämnda överförbara cefalosporinaser och karbapenemaser. OXA-karbapenemaser har hittills inte beskrivits inom *Enterobacteriaceae*, så i praktiken skulle i dagsläget följande tre betalaktamaser inkluderas i den nya definitionen:

- Cefalosporinaser som inaktiveras av borsyra eller kloxacillin (AmpC).
- Karbapenemaser som inaktiveras av EDTA (MBL).
- Karbapenemaser som inaktiveras av klavulansyra, tazobactam och sulbactam (KPC).

Historik/internationell epidemiologi. Under början av 1980-talet kom de första rapporterna om patienter som infekterats med ESBL-bildande bakterier. Dessa utgjordes av muterade varianter av TEM och SHV. 1986 rapporterades om det första utbrottet med ESBL-bildande bakterier på sjukhus. Rapporter om utbrott och spridning nationellt och internationellt blev därefter allt vanligare. Under 1980- och 1990-talet sågs ESBL främst hos *K. pneumoniae*. Det drab-

bade framförallt sjukhusvårdade och svårt sjuka patienter.³

Under 2000-talet har det skett en kraftig ökning av andelen ESBL-producerande *E. coli* och *K. pneumoniae* i olika delar av världen. Detta beror till stor del på spridning över världen av *E. coli* och *K. pneumoniae* som förvärvat ESBL av typen CTX-M (CefoTaXimase München).⁸ En skillnad mot tidigare är att dessa ESBL är mycket vanliga hos *E. coli*, att de sprids både på sjukhus och i samhället och att även fullt friska individer utan riskfaktorer blir infekterade. Studier från Spanien visar på en ökad förekomst av ESBL i tarmfloran hos både sjukhusvårdade patienter och öppenvårdspatienter, samt att 4–6 % av fullt friska individer bär på ESBL i tarmfloran.⁹ Det finns en stor risk att detta ökade bärarskap hos öppenvårdspatienter och friska personer medför en spridning in i sjukhusmiljön.¹⁰ En tänkbar källa för att en fullt frisk individ ska bli bärare av en ESBL-bildande bakterie är kontaminerad mat.¹¹ Trots ett ökande antal publikationer i internationell litteratur om fekalt bärarskap saknas systematiska studier av bärarskapets längd.

Prevalensen i olika områden är svårbedömd på grund av olikheter i definition, diagnostik och rapportering. Högst förekomst av ESBL ses i Asien, Stilla havsområdet och Sydamerika. I Europa är problemet störst i de södra och östra delarna samt i Storbritannien. Frekvensen varierar mellan 5 och 50 % i de olika områdena beroende på art och provtagningslokal.³ I Sverige har ESBL blivit allt mer vanligt förekommande de senaste åren och flera utbrott har rapporterats.^{12, 13} Under första halvåret med anmälningsplikt rapporterades mer än 1 000 fall, samtliga landsting/regioner var representerade. Det innebär att problemet är mer än dubbelt så omfattande som MRSA, dessutom är behandlingsalternativen mer begränsade. (www.smittskyddsinstitutet.se).

Slutsatser

- Enligt anmälningsstatistiken förekommer ESBL avsevärt oftare än MRSA (meticillinresistent *Staphylococcus aureus*).
- Liksom för MRSA är förekomsten av ESBL än så länge betydligt lägre i Sverige än i större delen av omvärlden.
- Den vanligaste enzymvarianten är CTX-M.
- Den nuvarande internationella definitionen av ESBL omfattar inte övriga viktiga betalaktamaser, vilket kan bli ett problem.

Diagnostik av ESBL

AV CHRISTIAN G. GISKE OCH GUNNAR KAHLMETER

Påvisning av ESBL i laboratoriernas rutindiagnostik. För att gradera antibiotikas antibakteriella aktivitet bestäms den minsta koncentration som förmår hämma bakteriens tillväxt (minimal inhibitory concentration, MIC (mg/L)). Fundamentalt för all resistensbestämning är användningen av brytpunkter, dvs MIC-värden som kategoriserar mikroorganismer som känsliga (S=susceptible), intermediärt känsliga (I=intermediately susceptible) och resistenta (R=resistant) mot medlet ifråga. Efter den europeiska revisionen och harmoniseringen av brytpunkter är cefalosporinernas brytpunkter nu så låga att alla kliniskt relevanta ESBL detekteras (www.eucast.org). De svenska zonbrytpunkter (fastställda av Referensgruppen för antibiotikafrågor, RAF; www.srga.org) som används med lappdiffusionsmetoden är kalibrerade mot MIC-brytpunkten och man kommer därför med dessa att säkert detektera alla kliniskt relevanta ESBL.

RAF-M rekommenderar två alternativa metoder för detektion av ESBL i rutindiagnostik (se <http://www.srga.org/fotnot/Flowchart-ESBL2007.ppt>). Den ena metoden baserar sig på användning av cefadroxil som screeninglapp. Isolat som faller ut som R för cefadroxil testas vidare med cefotaxim och ceftazidim. Den andra metoden baserar sig på att man alltid direkt undersöker både cefotaxim och ceftazidim, utan föregående screening med cefadroxil. Valet av metod styrs oftast av praktisk hänsyn såsom tillgängligt utrymme på resistensplattor.

Vid påvisad nedsatt känslighet för cefotaxim och/eller ceftazidim rekommenderar RAF att man utför så kallat ESBL-test. Denna test baserar sig på inaktivering av enzymer med hjälp av klavulansyra och kan göras med lappar (Oxoid, Basingstoke, UK) eller med Etest (AB BIODISK, Solna, Sverige). ESBL-test rekommenderas för *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *Salmonella* och *Shigella* species men inte för *K. oxytoca* och *P. vulgaris*. För de sistnämnda kan testen bli falskt positiv då båda arter kan ha andra enzymer som inaktiveras av klavulansyra men som inte är överförbara och därmed för närvarande inte klassas som ESBL. Laboratorier som har möjlighet att göra genotypisk konfirmation kan dock testa även dessa species. Bland övriga *Enterobacteriaceae* rekommenderas

menderar RAF-M ESBL-test endast på multiresistenta stammar. ESBL-test på övriga species måste göras med cefepim +/- klavulansyra pga att dessa bakterier ofta har andra icke-ESBL-enzymmer som kan maskera klavulansyrasynergi.

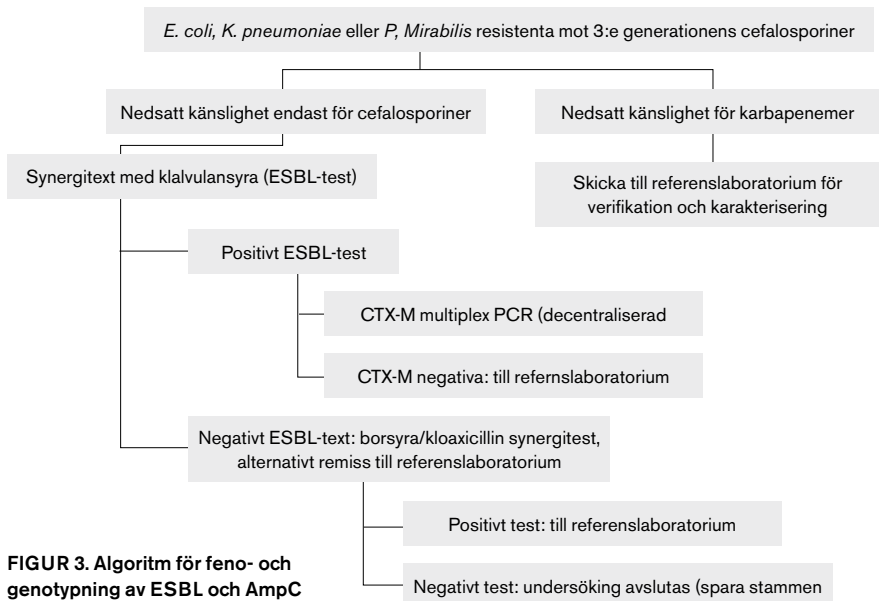
Besvarande av känslighet mot betalaktamantibiotika hos ESBL-producerande isolat har tidigare följt en enkel algoritm där isolatet har klassats som resistent mot alla betalaktamer förutom karbapenemer, oberoende av resultatet av MIC- eller lappdiffusionstest. Strategin har omprövats i samband med övergången till nya europeiska brytpunkter och den nya rekommendationen från RAF är att svara ut enligt testresultat om man använder MIC-bestämning som metodik. Om man använder lappdiffusion och önskar rapportera ESBL-bildande isolat som annat än R för cefalosporiner och penicilliner rekommenderar RAF-M att man tills vidare följer upp sin lappdiffusionstest med en MIC-bestämning för att kategorisera isolatet. Ett huvudsakligt skäl till att ibland försöka erbjuda behandlande läkare en annan SIR-beteckning än ett R för betalaktamantibiotika, är att många av dessa isolat är multiresistenta och behandlingsalternativen få.

Verifiering av ESBL med PCR. Det finns tre huvudgrupper av ESBL-enzymmer; TEM, SHV och CTX-M.³ Motsvarande gener kan påvisas med PCR-teknik, men för TEM och SHV kan man inte med PCR avgöra huruvida det rör sig om ESBL-varianter av dessa enzymmer eller om de klassiska penicillinaser som inte har ESBL-aktivitet. För CTX-M finns ett PCR-protokoll beskrivet som täcker alla huvudgrupper av genvarianter, och det finns även metoder för att särskilja olika subtyper inom varje huvudgrupp. Detta kan göras med multiplex-PCR eller med kombination av PCR och DNA sekvensering.¹⁴⁻¹⁷ DNA sekvensering kan göras antingen med klassisk Sanger-teknik eller med pyrosekvensering som är en avsevärt snabbare metod.¹⁶ CTX-M-genen finns numera i nästan 70 varianter, men en grovindelnig i 5 subgrupper används ofta (www.lahey.org/studies). Med ganska enkla PCR-analyser kan man gruppera CTX-M-positiva isolat i en av dessa fem subgrupper och ofta kan detta vara ett tilltalande alternativ till sekvensering i och med det växande antalet ESBL-positiva isolat. För TEM och SHV behövs i nuläget sekvensering för att bestämma huruvida den påvisade genen kodar för ett ordinärt penicillinaser eller för en ESBL-variant av respektive enzym. Det finns dock föreslagna PCR-baserade metoder som kan bli

tillgängliga inom kort tid.¹⁸ I Figur 3 föreslås ett flödesschema för genotypning som uppföljning till fenotypisk detektion av ESBL och andra betalaktamaser.

Slutsatser

- För en korrekt ESBL-detektion måste tarmbakterier artbestämmas och samtliga relevanta fynd resistensbestämmas med cefadroxil eller cefotaxim och ceftazidim.
- Med nuvarande svenska (tillika europeiska) MIC-brytpunkter detekteras alla kliniskt relevanta ESBL om screening utförs med cefotaxim och ceftazidim.
- Om lappdiffusion eller automatiserad maskinell resistensbestämning används rekommenderas att MIC-bestämning utförs innan ESBL-bildande isolat besvaras S eller I för betalaktammedel (undantag karbapenemer).
- Med multiplex-PCR kan man klassificera CTX-M-positiva isolat i fyra subgrupper (de två mest ovanliga av de fem fylogenetiska grupperna slås i vanliga fall ihop), medan ytterligare karakterisering kräver DNA sekvensering, alternativt pyrosekvensering.
- För klassificering av TEM- och SHV-deriverade ESBL krävs DNA sekvensering.



FIGUR 3. Algoritm för fenotyper och genotypning av ESBL och AmpC

Screening av ESBL

AV ÅSA MELHUS OCH CHRISTIAN G. GISKE

Screening av ESBL med odlingsteknik. Screening för ESBL kan vara aktuellt i samband med utbrott eller misstänkt smittspridning. Lämpligaste material för screening är feces. Traditionell screening baserar sig på utodling av feces på agarplattor innehållande antibiotika.^{9, 19, 20} Anrikning i buljong innehållande antibiotika innan utodling på plattor är en annan screeningvariant som har använts framgångsrikt för meticillinresistenta *S. aureus* (21), men metoden har hittills inte visat sig att öka känsligheten för detektion av ESBL (9). Agarplattor med antibiotika kan tillverkas på laboratorierna, och är även kommersiellt tillgängliga.²⁰ En direkt och relevant jämförelse av egentillverkade och kommersiella agarplattor beträffande känslighet, specificitet och snabbhet saknas dock. Kolonier som växer på plattorna måste art- och resistensbestämmas och slutligen görs ESBL-test på misstänkta kolonier (eventuellt parallellt med art- och resistensbestämning). ESBL-screening med odlingsteknik kan med fördel kombineras med PCR, vilket beskrivs nedan.

ESBL-screening: erfarenheter från Uppsala. När ESBL-screening påbörjades i Uppsala i samband med ett större utbrott av *Klebsiella pneumoniae* med ESBL-typ CTX-M-15, utodlades samtliga prover initialt. Detta var dock oerhört arbetsamt, då över 2 000 prover i veckan skulle hanteras. Den fenotypiska identifikationen av ESBL är inte helt enkel, tempot upplevdes som för långsamt ur ett vårdhygieniskt och smittskyddsperspektiv, och en del patienter uppvisade ingen växt av *Enterobacteriaceae* i sina faecesprover. Screeningodlingen ändrades därför till en PCR-analys då utbrottet rörde sig om en enda ESBL-typ och en enda art.

Screeningen i sin nuvarande form är upplagd enligt följande:

- Anrikning i Luria-Bertanibuljong med cefotaximlapp i. Skakning under natt.
- PCR med primers för CTX-M grupp I.¹⁷
- Utodling av anrikningsbuljongen på MacConkeyagar med cefotaxim- och ceftazidimlappar, följt av art- och resistensbestämning av resistent kolonier.

Med denna metod kan negativa screeningprover slutsvaras inom 1 dygn. Vi har valt att poola 3 prover i taget, vilket gör att ett litet antal svar fördröjs. Screening för kolonisation görs enbart på fecesprover. Vid smittspårning i samband med konstaterad smittspridning på en enhet ingår även urin, sår m.m. Med PCR har vår screening blivit både snabbare och billigare. Problemet med prover där det inte växer *Enterobacteriaceae* har nästan helt eliminerats. PCR har varit positiv och odlingen negativ mindre än en handfull gånger på cirka 20 000 prover. I och med screeningen har vi också noterat en ökning av antalet ESBL hos *Citrobacter*, *Enterobacter* samt *Serratia* spp., liksom en ökning av *E. coli* med ESBL av andra CTX-M- typer. I det senare fallet måste man bredda sina primers för att hitta dem, och vi kan till exempel använda en multiplex PCR täckande CTX-M grupp I, IV och SHV vid behov.¹⁵ Med denna PCR detekteras över 90 % av alla *E. coli* med ESBL i nuläget.

Slutsatser

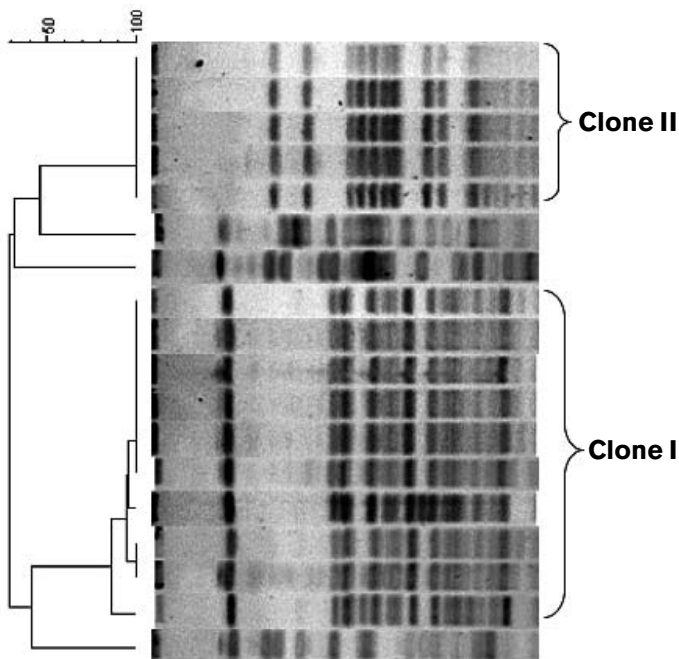
- Screening av ESBL utförs bäst på feces och kan göras på agarplattor med tillsats av antibiotika.
- I en utbrottssituation med stora provvolymerna finns positiva erfarenheter från Uppsala av en screeningmetod baserad på kombination av odling i buljong och PCR.

Epidemiologiska typningsmetoder för ESBL

AV CHRISTIAN G. GISKE OCH GUNNAR KAHLMETER

Klassisk epidemiologisk typning har sin utgångspunkt i jämförelse mellan framodlade bakterieisolat. För att kunna fastställa samhörighet mellan isolat krävs överensstämmande typningsresultat och ett epidemiologiskt samband. På senare tid har även typning av plasmider föreslagits som en relevant typningsmetod för resistensgener med detta spridningssätt.²² Även om praktiskt användbara protokoll redan är tillgängliga saknas erfarenhet av hur plasmidtypning kan utnyttjas i det vårdhygieniska arbetet. Metoden är likväl intressant och förtjänar att utvärderas närmare.

Referensmetodik för epidemiologisk typning av de flesta bakterier är Pulsed Field Gel Electrophoresis (PFGE), en metod som baserar sig på klyvning av DNA med restriktionsenzymer följt av separation på en agarosgel och analys av bandmönster (Figur 4). Internationellt accepterade kriterier för epidemiologiskt samband mellan isolat kan användas när man analyseras isolatens bandmönster. PFGE har använts som typningsmetod för meticillinresistenta *Staphylococcus aureus* (MRSA) i Sverige samt för pneumokocker med nedsett penicillinkänslighet. Metoden är således väl etablerad och bör sannolikt alltid finnas tillgänglig på referenslaboratorium för verifiering av misstänkta anhopningar av bakterieisolat. Nackdelar med PFGE är dock att metoden är tidkrävande och att analysen delvis är subjektiv. Av samma skäl är det tveksamt om metoden lämpar sig för studier av relativt frekvent förekommande resistensmekanismer, så som i fallet med ESBL, där antalet isolat per år i Sverige troligtvis redan uppgår till över 2000.



FIGUR 4. Molekylär typning med hjälp av PFGE som visar släktskap mellan olika ESBL-producerande *E. coli*, där isolaten tillhörande Clone 1 respektive 2 är mycket lika och relaterade till lokal spridning. Bilden tagen av Hong Fang, Karolinska Universitetssjukhuset, Huddinge.

Andra tänkbara typningsmetoder som har använts av laboratorier i Sverige för typning av ESBL är arbitrarily primed PCR (AP-PCR), ibland omnämnd som random amplification of polymorphic DNA (RAPD), samt biokemisk typning med systemet PhenePlate (PhP). AP-PCR baserar sig på en PCR-reaktion som utförs med korta primers som hybridiserar till flera ställen i genomet och därför ger upphov till många PCR-produkter av olika storlek. Dessa produkter kan sedan separeras på en agarosgel, vilket ger upphov till bandmönster. Metoden lämpar sig bäst för att i en och samma analys jämföra två eller flera isolat. Tolkningen av bandmönstret kan ibland vara svår och framför allt är det svårt att jämföra bandmönster mellan PCR-körningar. PhP-systemet baserar sig på

biokemiska reaktioners kinetik som översätts till en sifferkod baserad på grad av färgomslag i brunnar i en mikrotiterplatta. Sifferkoden jämförs sedan mellan isolaten och under ett pågående utbrott förväntar man sig hög grad av överensstämmelse mellan isolaten. En tredje metod som har använts för typning av tarmbakterier är Multi Locus Variable Number of Tandem Repeats Analysis (MLVA) som baserar sig på förekomsten av variabla antal av tandem repeats i genomet och som således är en sekvensbaserad typningsmetod.

Det finns i nuläget ingen konsensus internationellt eller i Sverige om vilken av de ovan nämnda metoderna som är bäst lämpad för epidemiologisk typning av ESBL. Flera metoder kan vara användbara och tillgång till lokal teknologi och personal är avgörande faktorer för vilken typningsmetod man väljer. Särskilt måste man väga in behovet av ett snabbt resultat. För den som tror sig ha en pågående smittspridning på en eller flera institutioner är en metod som snabbt kan utesluta eller bekräfta sannolik samhörighet mellan två eller flera isolat att föredra. En sådan funktion kan knappast skötas på nationell nivå varför lokala/regionala laboratorier i samverkan, måste tillhandahålla en service för typning av ESBL vid utbrotsutredning. Det är däremot viktigt att konfirmation med referensmetodik kan utföras snabbt på ett nationellt referenslaboratorium.

Slutsatser

- Epidemiologisk typning har i huvudsak två ändamål
 - Lokalt för att följa spridning, utreda och kontrollera utbrott.
 - Nationellt för att få en överblick över epidemiologi.
- Referensmetodik för typning av ESBL bör vara PFGE.
- Misstänkta klonala utbrott bör verifieras med PFGE.
 - Under pågående bekräftat utbrott kan det finnas behov av snabbare typningsmetoder som till exempel AP-PCR eller PhP för att indikera eller att utesluta samhörighet mellan isolat.
- Smittskyddsinstitutet skall kunna karakterisera epidemiska stammar och stammar som ej kan genotypas med gängse metoder.

Riskfaktorer för ESBL

AV EVA MELANDER

Det finns ett stort antal publikationer som behandlar riskfaktorer för kolonisation och infektion med ESBL-bildande bakterier. De flesta av dessa är genomförda under utbrottsituation. De äldre studierna handlar mest om ESBL-bildande *K. pneumoniae* hos sjukhusvårdade patienter, medan det nu publiceras fler artiklar kring riskfaktorer för CTX-M bildande *E. coli* hos patienter både i öppen och sluten vård.

Slutenvård. Rapporterade riskfaktorer för selektion och spridning av ESBL-bildande bakterier i slutenvården hos den enskilde patienten är:

- Långvarig sjukhusvistelse eller långvarig vård på intensivvårdsavdelning.²³⁻²⁶
- Förekomst av katetrar och dränage (till exempel central venkateter, artärnål, galldränage eller KAD).^{2, 25, 27, 28}
- Assisterad andning.²⁵
- Svår bakomliggande sjukdom (till exempel malignitet, hjärtsvikt, diabetes, njursvikt)^{25, 28, 29} och sjukhemsvistelse.^{26, 30}
- Hög antibiotikaanvändning, vilket är en av de tydligaste riskfaktorerna. (25, 27, 31). Vissa antibiotika är mer selekterande. Oftast nämnda är cefalosporiner^{23, 24, 26, 28, 29, 32} och fluorokinoloner.^{2, 26, 28}

På vårdavdelningsnivå/sjukhusnivå rapporteras följande riskfaktorer för spridning och selektion av ESBL:

- Dålig följsamhet till basala hygienrutiner. Smitta sker främst via personalens/patienters händer.
- Hög antibiotikaanvändning, särskilt av 3:e generationens cefalosporiner.³²⁻³⁵ Omvänt är användning av vissa antibiotika inte kopplat till ökad risk för selektion av ESBL i sjukvården (till exempel betalaktamantibiotika i kombination med betalaktamashämmare eller karbapenemer).^{35, 36}

Öppenvård. Rapporterade riskfaktorer för ESBL-bildande bakterier hos patienter i öppenvård är: ^{1,2,36}

- Ålder över 60 år.
- Diabetes.
- Recidiverande UVI.
- Nylig sjukhusvård.
- KAD.
- Nylig antibiotikabehandling. De antibiotika som uteslutande nämns som riskfaktorer i öppen vård är kinoloner^{1, 2, 36} samt 2:a^{36, 37} och 3:e generationens cefalosporiner.³⁶

Slutsatser

- Användning av cefalosporiner och kinoloner är riskfaktorer för uppkomst och spridning av ESBL både i sluten- och öppenvård.
- Övriga riskfaktorer i slutenvården är: långvarig sjukhusvistelse eller vård på intensivvårdsavdelning, förekomst av katetrar och dränage, assisterad andning, svår bakomliggande sjukdom och sjukhemsvistelse.
- Övriga riskfaktorer i öppenvården är: ålder över 60 år, diabetes, recidiverande UVI, nyligen vård på sjukhus och KAD.

Kliniska konsekvenser av ESBL

AV CHRISTIAN G. GISKE

Slutenvård. Bedömning av konsekvenser av spridning av ESBL-producerande bakterier försvåras av att sådana isolat ofta orsakar kolonisation. Den mest relevanta grupp av isolat att studera för att avgöra tillskrivbar mortalitet är därför isolat från blod. Vidare finns det olika känslighetsbrytpunkter i Europa och USA, vilket leder till att en del isolat som klassificeras som resistent i Europa räknas som känsliga i USA. Sådana faktorer kan påverka bedömningen av den tillskrivbara konsekvensen av ESBL-producerande bakterier. Dessutom kan det vara svårt att extrapolera konsekvenser som ökad vårdtid och tillskrivbar ekonomisk kostnad mellan länder, varför mortalitet kan vara en något mer stabil konsekvensindikator.

En nyligen genomförd metaanalys av bakteriemier orsakade av ESBL visade ökad mortalitet (RR 1,85; 1,39-2,47) samt ökad risk för försenad effektiv behandling (RR 5,36).³⁸ Förlängd vårdtid har visats i 6 studier (1,38-2,47 gånger förlängd vårdtid),³⁹⁻⁴⁴ medan en studie inte visade skillnad.⁴⁵ Endast tre studier har undersökt ekonomisk merkostnad och hittade 1,57-2,90 gånger förhöjd kostnad.^{39, 42, 43} Behov av behandling med dyrare och mer toxiska antibiotika är andra sannolika konsekvenser, samt behov av bredare empirisk behandling, vilket i sin tur kan få konsekvenser för resistensutveckling även hos andra nosokomiala patogener.

Öppenvård. Studier av konsekvenser av ESBL-producerande bakterier i öppenvården saknas. Den viktigaste konsekvensen är troligtvis ökat behov av sjukhusvård till följd av brist på orala behandlingsalternativ. Dessutom kan spridning av ESBL-producerande bakterier få stora konsekvenser för empirisk behandling av till exempel urinvägsinfektioner, då detta är den vanligaste typen av infektion som orsakas av dessa bakterier. Detta kan i senare skede få stora konsekvenser för resistensutveckling i öppenvården. Ökat behov av sjukhusvård kan få stora samhällsekonomiska konsekvenser och dessa infektioner drabbar ofta friska personer i produktiv ålder.

Slutsatser

- Förhöjd mortalitet i ESBL-bakteriemier har visats i en metaanalys.
- Förlängd vårdtid har visats i sex studier och tre studier har visat förhöjd tillskrivbar ekonomisk kostnad förknippad med infektion och kolonisation med ESBL-producerande bakterier.

ESBL-epidemiologi i Sverige

AV BARBRO OLSSON-LILJEQVIST OCH TOMAS SÖDERBLÖM

Data från ResNet och svenska EARSS. EARSS är ett europeiskt nätverk av nationella nätverk för resistensövervakning och en viktig del av det svenska resistensövervakningsprogrammet. EARSS skapades 1998 har växt successivt och omfattar nu 28 länder och hundratals laboratorier och sjukhus.

Övervakningen i EARSS omfattar bakterier som isolerats från blod, så kallade invasiva isolat, och omfattar arterna *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis/E. faecium*, *Pseudomonas aeruginosa*, och *Klebsiella pneumoniae*. Endast ett fynd per patient och år från blododling, (för *S. pneumoniae* även likvor) rapporteras kontinuerligt via de nationella koordinatörerna till RIVM i Holland. EARSS sammanställer årliga rapporter inklusive nämndata och alla data kan nås på EARSS web-sida (www.earss.rivm.nl). I databasen visas resultaten för varje land, år, bakterieart och antibiotikum, och dessutom tillhandahålls översiktliga kartor som i färg illustrerar förekomsten av resistent bakterier per land. För Sveriges del sammanställer SMI årligen de svenska laboratoriernas EARSS-resultat i ett nyhetsbrev, i antibiotikaresistensrapporten SWEDRES och med data i aggregerad form (ej uppdelat på landsting) i ResNet. Från Sverige deltar 21 av de totalt 29 kliniskt mikrobiologiska laboratorier vilket innebär att vi har en täckning av cirka 75 % av befolkningen.

Escherichia coli har ingått i övervakningen sedan 2001. Totala antalet isolat som rapporterades per år ökade från 2811 år 2001 till 3539 år 2006. Av dessa var i snitt 27 % resistent mot ampicillin, men endast cirka 1 % resistent mot cefalosporiner. Cefalosporinresistensen orsakades huvudsakligen av en kromosomalt medierad förhöjd AmpC-produktion. Andelen ESBL-producerande stammar ökade från 0,6 % av samtliga *E. coli* år 2001 till 1,1 % år 2006. De ESBL som identifierades 2001-02 var oftast av TEM- eller SHV-typ, medan förekomsten av ESBL av CTX-M-typ ökade från 4 fall år 2002 till 31 fall år 2006. Variationen var stor mellan dessa isolat, både avseende typ av CTX-M-enzym och resistens mot andra antibiotika.

Klebsiella pneumoniae har ingått i EARSS-övervakningen sedan juli 2005. Det innebär att vi egentligen bara har säkra data för 2006. *K. pneumoniae* är ett mindre vanligt fynd än *E. coli* i blododling, och under 2006 registrerades totalt 621 fall från de 21 laboratorierna. Cefalosporin-resistenta bakterier utgjorde 1,4 % av isolaten (9 fall). Av dessa var endast fem säkert verifierade som ESBL-producerande, motsvarande 0,8 %. Hos *K. pneumoniae* förekom både ESBL av SHV-typ och av CTX-M-typ.

Anmälningar enligt smittskyddslagen rapporterade i det svenska laboratorierapportsystemet (SmiNet). Den 1 februari 2007 blev ESBL-producerande Enterobacteriaceae anmälningspliktig enligt smittskyddslagen. Enligt Socialstyrelsens föreskrift krävs ingen klinisk anmälan, utan endast laboratorieanmälningar för ESBL. Detta innebär en enklare anmälningsrutin jämfört med övriga anmälningspliktiga sjukdomar men därmed också att den epidemiologiska informationen om fallen blir begränsad. Efter teknisk anpassning av SmiNet2 inkom de första officiella ESBL-anmälningarna 2007-02-16.

Syftet med laboratorierapportering av ESBL är att följa problemets utbredning för att kunna reagera med motåtgärder och följa effekten av dessa. Vid en diskussion av erfarenheter från första månadernas anmälningar framkom följande problem och förslag till lösningar:

- Det har rått viss missuppfattning om vilka fynd som ska anmälas. Enligt föreskriften ska ”fynd av...” anmälas vilket ska tolkas som att alla första-gångsfynd ska anmälas, såväl kliniska prov som screening. Detta innebär alltså att redovisade siffror sannolikt är en underskattning av antalet gjorda fynd då vissa laboratorier inte rapporterat fynd gjorda i screening.
- Species saknas på många anmälningar. SMI uppmanades att utreda och komma tillrätta med detta problem.
- Resistensdata är oftast inte ifyllt. Antibiotikaresistensgruppen vid SMI, ARG, uppmanades att reducera antalet antibiotika på nuvarande lista till relevanta indikatorer på multiresistens.

- Rapporteringssystemet (bara laboratorieanmälan) gör att det inte går att skilja mellan inhemskt och utländskt förvärvat smitta och inte heller mellan fynd i kliniska prover och screening och inte mellan öppen och sluten vård eller äldreboenden. Dessa frågor har för närvarande inte ansetts behöva prioriteras.
- Återkoppling är viktig och SMI uppmanades att skapa hemsida, sjukdomsinformation etc för ESBL kongruent med information om övriga sjukdomar.

Under perioden 2007-02-01–2007-07-31 inkom 1 453 laboratorieanmälningar fördelade på 1021 patienter. Rapporter har inkommit från alla 21 landsting. Stockholm, Skåne, Västra Götaland, Uppsala och Dalarna står tillsammans för 2/3 av alla rapporter.

Escherichia coli utgör 68 % av alla anmälningar. *Klebsiella pneumoniae* är näst vanligast med 15 % av alla anmälningar. I 15 % av alla insända laboratorierapporter är art inte angiven.

50 patienter har rapporterats ha invasiva isolat med ESBL, 49 blododlingar och en med likvor som provtagningslokal. Urinodling är den vanligaste fyndlokalen och utgör 70 % av alla laboratorierapporter. Feces är den näst vanligaste fyndlokalen med 13 % av alla laboratorierapporter, varav de allra flesta troligtvis utgörs av screeningfynd. I övrigt medger anmälningsförfarandet för närvarande inte att kliniska symtomatiska fall kan särskiljas från asymtomatiska fall upptäckta via smittspårning och/eller screening.

Fler kvinnor än män är rapporterade, 64 % jämfört med 36 %. Fall återfinns i alla ålderskategorier, medelåldern för de rapporterade var 60 år och medianåldern 65 år.

Tabell 1.

Sammanfattning av inkomna laboratorieanmälningar av ESBL enligt smittskyddslagen under perioden 2007-02-01–2007-07-31:		
Totalt antal personer	1 021	varav kvinnor 64 %, män 36 %, medelålder 60 år, medianålder 65 år
Totalt antal laboratorieanmälningar	1 453	
Däribland		
urinodlingar	1 018	(70 %)
fecesodlingar	184	(13 %)
övriga odlingar	251	(17 %) varav 50 patienter med invasiva isolat
Artfördelning		
<i>Escherichia coli</i>	985	(68 %)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	209	(15 %)
Övriga <i>Enterobacteriaceae</i>	44	(3 %)

I anmälan finns möjligheten att bifoga antibiotikaresistensmönstret i SmiNet2. I dagsläget saknas mycket av denna information vilket innebär att en meningsfull redovisning inte kan göras.

Sammanfattningsvis indikerar anmälningsplikten av ESBL att problemet är av större omfattning än MRSA. Den begränsade informationen i anmälningarna gör dock att det inte går att svara på hur stor del som är utlandssmittade, hur många som haft en klinisk infektion eller hur stor andel av fynden som är multiresistenta och därmed särskilt svårbehandlade. För att kunna följa utvecklingen och effekter av motåtgärder bättre är det viktigt att laboratorierna anmäler samtliga fynd (inklusive screeningfynd) och anger bakterieart samt resistensmönster i anmälan. Uppdaterad ESBL-statistik kan hittas på följande webbadress: <http://www.smittskyddsinstitutet.se/sjukdomar/esbl/>

Slutsatser

- Svenska data från det europeiska övervakningssystemet EARSS (invasiva isolat) visade 2006 att 1,1 % av alla *E. coli* och 0,8 % av alla *K. pneumoniae* var ESBL-producerande och att andelen ESBL långsamt ökat bland invasiva isolat.
- Enzymer tillhörande CTX-M-gruppen dominerar bland de ESBL-positiva isolat som analyserats på Smittskyddsinstitutet. Smittskyddslagen föreskriver att laboratorier från och med 1 februari 2007 är skyldiga att anmäla alla fynd av ESBL-bildande *Enterobacteriaceae*.
- Under första halvåret rapporterades 1021 patienter. *E. coli* var vanligaste inrapporterade bakterieart, följt av *K. pneumoniae*. 70 % av alla laboratorierapporter utgjordes av urinodlingar, medan invasiva isolat förekom i 5 % av fallen.

Erfarenheter av interventioner internationellt

AV EVA MELANDER

Ökad förekomst av/utbrott med ESBL i olika delar av världen har lett till olika typer av interventioner. Mest rapporterat är intervention mot klonal spridning på sjukhus av ESBL-producerande *K. pneumoniae*. Interventionerna bygger på vårdhygieniska åtgärder och/eller ändrad antibiotikapolicy.

A) Vårdhygieniska åtgärder som lett till minskad förekomst/spridning av ESBL

- Ökad följsamhet till basala hygienrutiner.
- Noggrann rengöring av patientens närmiljö.
- Isolering av patient med ESBL.

Metoder: lokala eller nationella kampanjer, utbildning, inspektioner.^{31, 46-50}

B) Ändrad antibiotikapolicy som lett till minskad förekomst/spridning av ESBL

Interventionerna har inneburit minskad användning av samtliga cefalosporiner, 3:e generationens cefalosporiner eller enbart ceftazidim för empiriskt bruk. Till exempel har ceftriaxon ersatts med piperacillin-tazobactam eller ampicillin-sulbactam och ceftazidim har ersatts med cefepim. Andra utbytespreparat har varit imipenem och kinoloner.

Metoder: förbud, minskad tillgänglighet, utbildning, ökad tillgång till alternativ.^{32, 34, 51-54} På flera ställen har vårdhygieniska åtgärder införts parallellt med ändrad antibiotikapolicy med god effekt.^{33, 35, 55}

Ett problem är att eventuella långtidseffekter inte kunnat dokumenteras, då man haft relativt korta uppföljningsperioder när man rapporterat sina resultat. En studie har emellertid visat på effekt under fem års uppföljning av cefalosporinrestriktion.⁵² På ett sjukhus där man fått en ökad användning av imi-

penem respektive kinoloner på grund av interventionen rapporterades en ökad förekomst av karbapenemresistenta *P. aeruginosa* och *Acinetobacter* respektive kinolonresistenta *P. aeruginosa* och *Enterobacteriaceae*.³⁴ Trots ökad användning av piperacillin/tazobactam har detta inte medfört någon förekomst av bakterier resistenta mot detta medel.³⁵

Rapporterna gäller framförallt interventioner på grund av utbrott på enskilda sjukhus från olika länder och med olika typer av patientpopulationer, vilket gör det svårt att generalisera resultaten. Dessutom handlar rapporterna som regel om klonala utbrott. I själva verket finns det även risk för spridning av en plasmid mellan olika stammar och mellan olika arter. Ofta ses en kombination av dessa två spridningssätt. Därför bör vårdhygieniska åtgärder kombineras med ändrad antibiotikapolicy för att motverka både spridning och selektion av ESBL.

Slutsatser

- Ökad följsamhet till basala hygienrutiner, noggrann rengöring av miljön och isolering av patienter med ESBL är åtgärder som i studier har visat sig kunna begränsa förekomst och spridning av ESBL.
- Reduktion i cefalosporin användning till fördel för piperacillin/tazobactam har visats vara en gynnsam antibiotikastrategi för att minska förekomst och spridning av ESBL, men långtidseffekter av ändrad antibiotikastrategi har studerats endast i begränsad omfattning.
- Vårdhygieniska åtgärder bör kombineras med ändrad antibiotikapolicy för att motverka både spridning och selektion av ESBL.

Erfarenheter av interventioner i Sverige

AV TORBJÖRN SÖDERSTRÖM OCH ROLF ALSTERLUND

Uppsala. I samband med ett lokalt utbrott av multiresistenta *K. pneumoniae* som bildar ESBL gjordes denna lokalt rapporteringspliktig till smittskyddsläkaren i Uppsala län 18 september 2006.

Mellan maj 2005 och mars 2007 har 232 patienter med den aktuella stammen diagnostiserats. I början identifierades de flesta fynden i kliniska urinodlingar. Sedan screening av alla patienter vid inläggning och utskrivning infördes oktober 2006, har mer än 16 000 prover analyserats och de flesta fynden gjorts i screeningprover från avföring. Screening av avföringsprover har gjorts genom odling på selektiva media och med diskdiffusionstest. Epidemiologisk typning har gjorts av samtliga isolat med Puls Fält Gel Elektrofores (PFGE) vilket visade att alla isolat med samma resistensmönster har tillhört utbrottsstammen. Mer än 90 % av alla diagnostiserade fall kommer från Uppsala län och har vårdats på Akademiska sjukhuset. Incidensen av nya fynd har sjunkit under våren samtliga år, något som tidigare beskrivits även från andra länder vid liknande utbrott.

Patienterna har huvudsakligen varit geriatriska och/eller immunosupprimeerade. Inget fall har setts på intensivvårdsavdelningarna sedan screeningen infördes. Smittöverföring har sannolikt skett genom direkt och indirekt kontakt och även fekal-oralt. Vid en epidemiologisk undersökning av patientmaterialet fann man att patienter med fynd av utbrottsstammen i urinodling hade >5 gånger högre risk att ha diarré, urinvägskateter, enteral nutrition och våtskande sår jämfört med andra patienter med fynd av *E. coli* i urinodling vårdade på samma avdelning. Andra riskfaktorer var antibiotikabehandling med monobaktamer, cefalosporiner eller kinoloner.

För att kontrollera utbrottet har sjukhuset vidtagit en rad åtgärder. En styrgrupp, samt även en arbetsgrupp, inkluderande bland andra divisionschefer, chefsläkare, smittskyddsläkare, vårdhygienläkare, infektionsläkare och kliniska mikrobiologer, bildades. Patienter med ESBL prioriterades till enkelrum. Följsamhet till basala hygienrutiner har ytterligare betonats. Som ett mått på

detta har förbrukning av handdesinfektionsmedel fördubblats och uppgår nu i genomsnitt till > 90 mL per patient och vård dygn. Utbildning om antibiotikapolicy och uppföljning av antibiotikaanvändning har varit en annan central åtgärd.

Ett stort problem är att infrastrukturen inom sjukvården inte är vårdhygieniskt anpassad, exempelvis förekommer flerpatientrum med fyra sängplatser och gemensamt hygienutrymme och toalett. Läkares långärmade arbetskläder, vilket innebär risk för spridning av bakterier inom sjukhuset, är ett annat problem. Platsbrist med utlokalisering och omflyttning av patienter ger ytterligare ökade risker för smittspridning.

Kristianstad. Mellan september 2005 och maj 2007 har 44 fall av infektion med multiresistent ESBL-bildande *E. coli* diagnostiserats vid bakteriologiska laboratoriet vid Centralsjukhuset i Kristianstad. Alla patienter utom sex har haft fynd i urinodling, fem har haft fynd i sårodling och tre i blododling. Fyra har haft fynd enbart i fecesodling.

Mellan 27 av fallen finns ett epidemiologiskt samband som gör sannolikt att smittspridning skett. 21 av dessa patienter har vårdats på samma infektionsavdelning på sjukhuset, varav 17 på samma fyrpatientsal, där det relativt ofta förekom överbeläggningar. Ytterligare sex har vårdats på andra enheter som mottagit smittade patienter från den berörda infektionsavdelningen eller är familjekontakter till smittade. Utbrottsstammen förefaller således vara mycket smittsam.

Sambandet mellan dessa 27 fall har bekräftats med PFGE gjord vid SMI, som visar att bakteriestammarna har liknande bandmönster och bildar betalaktamaserna CTX-M, TEM och OXA. För 17 patienter är den enda anknytningen till utbrottet vård på den berörda infektionsavdelningen. 15 av dessa 17 är kvinnor. Deras genomsnittsålder var 81 år, vilket var högre än genomsnittsåldern för avdelningen i dess helhet. Alla 17 behandlades med antibiotika varav 13 med cefuroxim. Tre hade urinkateter. Deras medianvårdtid var 11 dygn. I sju av fallen förekom överbeläggning på salen. Dessa 17 jämfördes med en liten kontrollgrupp på 17 patienter med liknande köns- och åldersfördelning men med negativa urin- och fecesodlingar avseende ESBL-bildande bakterier. 16 av dessa patienter behandlades med antibiotika, varav 12 med cefuroxim.

Tre hade urinkateter, och deras medianvårdtid var sex dygn. Kontrollgruppen togs från hösten 2006, när rutinmässiga ESBL-odlingar togs från alla patienter på avdelningen. Även i kontrollgruppen var således antibiotiketrycket mycket hårt.

En första anhopning av fall med denna epidemiologiska koppling diagnostiserades hösten 2005 och en andra våren 2006. Efter den andra vågen av fall stängdes den berörda avdelningen temporärt och sanerades. Miljöodlingar och fecesodlingar från hela personalen togs utan att ESBL-bildande bakterier kunde påvisas. Därefter öppnades avdelningen igen men nu med reduktion av patientantalet på fyrapientsalar. Inga överbeläggningar tolereras. Screening med urin- och fecesodlingar tas nu rutinmässigt på alla patienter vid inläggning och utskrivning. Vidare har införts en varningsmarkering i datajournalen för alla patienter med multiresistent ESBL-bildande *E. coli* så att de ska vårdas på lämpligt sätt med hänsyn till smittan.

Följande riskfaktorer har identifierats: ålder, kvinnligt kön, lång vårdtid, vård med överbeläggning på fyrapientsal, tidigare antibiotikabehandling (i många fall cefuroxim). Bland de sporadiska fallen ej tillhörande utbrottet finns flera med utlandsanknytning. Erfarenheterna har lett till följande handläggning enligt handlingsprogram i Skåne:

- Nydiagnostiserade patienter får isoleringsrum på infektionskliniken om bakterien har multiresistens, dvs resistens för kinoloner och aminoglykosider utöver ESBL-bildning, eller om pat har riskfaktorer för spridning, dvs diarréer, sår eller dränage.
- Övriga kan vårdas i enkelrum med egen toalett.
- Patienten får en "varningslapp" med skriven information att ta med vid framtida besök i vården, samt information till anhöriga.
- Överväganden om huruvida eventuell smittkälla ska utforskas.
- Information till efterföljande vårdgivare i förekommande fall.
- Medpatienterna på infektionsavdelningen blir för närvarande rutinmässigt odlade i samband med utskrivning.

- Alla multiresistenta stammar skickas till SMI för PFGE, andra stammar också efter övervägande i varje enskilt fall. Numera görs också på det mikrobiologiska laboratoriet i Malmö AP-PCR på alla nyupptäckta ESBL-bildande bakterier i Skåne för att utforska eventuellt genetiskt släktskap mellan stammarna.

Slutsatser

- Större utbrott med ESBL-bildande bakterier har förekommit i Uppsala (*K. pneumoniae*) och Kristianstad (*E. coli*).
- Strukturella problem som trängsel på sjukhusen och flerpatientrum med gemensamma hygienutrymmen tros ha bidragit till omfattningen av smittspridningen.
- En kombination av omfattande screening, vårdhygieniska och antibiotikapolitiska åtgärder har genomförts för att hejda utbrotten.
- Det är fortfarande för tidigt att säga huruvida de genomförda åtgärder har haft önskad effekt och dessutom vilka långtidseffekter man kan vänta sig.

Socialstyrelsens inventering av handläggning av patienter med ESBL

AV INGER RIESENFELT-ÖRN

För att få en uppfattning om landstingen har riktlinjer för vård av patienter med ESBL och hur patienter med ESBL vårdas, skickade Socialstyrelsen i december 2006 en enkät till smittskydds- och hygienläkare i landets 21 landsting/regioner. 25 svar inkom från 19 landsting/regioner. Två svar från Stockholm, tre svar från Skåne och fyra svar från Västra Götaland sammanställdes till ett gemensamt svar för respektive landsting/region.

14 landsting/regioner hade riktlinjer för handläggning av patienter med ESBL. I 8 fall gällde riktlinjerna endast slutenvården, i 6 fall både slut- och öppenvård. Riktlinjerna hade utarbetats av smittskydd/vårdhygien. Fem landsting/regioner saknade riktlinjer.

En patient med ”okomplicerad” ESBL skulle enligt 15 av de 19 svaren vårdas i enkelrum på vårdavdelningen. Fyra av dessa kommenterade att en riskbedömning kan leda till annan handläggning och fyra har endast svarat med kommentar att riskbedömning avgör. Om patienten har en multiresistent ESBL-stam angavs i 8 svar att enkelrum på vårdavdelning skulle användas medan 4 angav vård på infektionsklinik och tre angav både enkelrum på vårdavdelning och infektionsklinik. Nio har kommenterat att placering görs efter riskbedömning och 4 har endast lämnat denna kommentar som svar.

Vård av en ansamling av patienter med ESBL skulle enligt 6 svar ske i enkelrum på vårdavdelning och enligt ett svar på infektionsklinik. I två fall angavs båda dessa alternativ. I totalt 15 av svaren lämnades kommentarer och 10 svarade endast med kommentarer. De flesta kommentarerna gällde att detta aldrig hade inträffat.

Antalet patienter med ESBL som vårdats i slutenvård under 2005 varierade i de olika landstingen/regionerna från 0 till 100 (totalt 208 patienter). 2006 låg siffrorna mellan 6 och 100 (totalt 347 patienter). Med ett par undantag hade ökning skett i samtliga av de 14 landsting/regioner som lämnade data.

I 18 svar angavs antalet isolat av ESBL på de mikrobiologiska laboratorierna under 2005 och 2006. 2005 varierade antalet fynd i de olika landstingen/regionerna från 0 till > 200 (totalt 778 isolat) och ökade under 2006 till mellan 6 och > 500 (totalt 1261 isolat).

Slutsatser

- 14 av landets 21 landsting hade riktlinjer för handläggning av patienter med ESBL, varav 8 endast hade riktlinjer för slutenvården.
- Ett flertal av dessa riktlinjer rekommenderade vård av patienter med multi-resistent ESBL-stam (resistent mot \geq tre antibiotikaklasser) på enkelrum och vissa landsting rekommenderade vård på infektionsklinik.
- Vård av en ansamling av patienter med ESBL skulle enligt ett flertal av svaren ske i enkelrum på vårdavdelning, alternativt infektionsklinik.
- År 2006 hade totalt 347 patienter med ESBL vårdats i slutenvård i hela landet.

Befintliga rekommendationer för vård av patienter med ESBL

AV CHRISTINA ÅHRÉN OCH KERSTIN MANNERQUIST

Vad finns redan i lokala riktlinjer? Referensgruppen för antibiotikafrågor (RAF), Strama, och Svensk förening för vårdhygien (SFVH) har gemensamt utarbetat en nationell handlingsplan avseende multiresistenta bakterier (MRB) (www.srga.org). Planen omfattar MRSA, VRE och multiresistenta gramnegativa stavar (MRG) innefattandes bland annat ESBL-producerande *Enterobacteriaceae*. Planen särskiljer inte de olika MRB även om VRE och MRSA särskilt betonas i vissa moment.

Flera lokala riktlinjer för vård av patienter med MRG utarbetas för närvarande i landet. De är generellt mindre rigorösa än motsvarande MRSA-riktlinjer. Flertalet innefattar i huvudsak ESBL-producerande bakterier, främst *E. coli* och *Klebsiella*. Åtgärderna förstärks ofta om ytterligare resistens mot t ex aminoglykosider, kinoloner och/eller karbapenemer förekommer samtidigt. Multiresistenta *Pseudomonas aeruginosa* och *Acinetobacter* omnämns i regel ej. En enhetlig definition på MRG saknas.

I dagsläget omfattas i regel enbart sjukhusvård av riktlinjerna med betoning på vård av enstaka känt smittade patienter. I samtliga riktlinjer betonas vikten av att konsekvent följa basala hygienrutiner. Flera lyfter fram att smittade patienter ska instrueras om god handhygien. Enbart bärarskap i feces hos en patient utan riskfaktorer för smittspridning anses generellt ej utgöra en risk som kräver specifika vårdhygieniska åtgärder.

De riskfaktorer som lyfts fram är:

- Bukdränage/stomier.
- Trakeostoma.
- Större omlägningskrävande och vätskande sår.
- KAD/RIK (Ren Intermittent Kateterisering).
- Urin- och fecesinkontinens.
- Diarré.

Åtgärder föreslagna i befintliga riktlinjer:

- Flertalet riktlinjer anser att smittade patienter med urin- och/eller fecesin-kontinens och särskilt de med diarré skall vårdas på enkelrum med eget hygienutrymme. Några landsting anbefaller isolering och/eller vård på infektionsklinik i dessa fall. Dessa patienter ska serveras all mat på rummet och inte vistas i gemensamma utrymmen på avdelningen.
- Patienter med övriga riskfaktorer bör få enkelrum och om möjligt eget hygienutrymme, men kan vistas fritt på avdelningen förutsatt att eventuella sår är väl täckta. De kan äta med övriga patienter men bör serveras all mat och dryck. Skötsel av patientbundna hjälpmedel (rullstol, gästol etc) lyfts fram i några riktlinjer.
- Behov av avdelad personal/kohortvård omnämns inte.
- Vid överflyttning av patient bör mottagande enhet informeras om patientens bärarskap och fyndet bör dokumenteras i patientens journal. Märkning av journal samt informationsplikt/förhållningsregler för patienten används på vissa håll, medan andra anser att detta inte kan göras eftersom bärarskap av MRG/ESBL-producerande bakterier inte klassas som allmänfarlig sjukdom enligt Smittskyddslagen.
- Vissa landsting har tagit fram skriftliga patientinformationer.
- Flera landsting föreskriver att smittade patienter, särskilt de med riskfaktorer, screeningodlas vid återinläggning, för övrigt är det ovanligt att kontrollodlingar utförs på smittade patienter. Odlingsprov tas vid screening från feces, urin vid KAD/RIK, samt sår, drän och motsvarande.
- Trots att screenodlingar för MRSA/VRE utförs i så gott som samtliga landsting efter utlandsvård (minst 6 mån) utförs samtidig odling för MRG inte alltid.
- Medpatienter som delat rum med nyupptäckta patienter, särskilt om de eller den smittade patienten har riskfaktorer, screeningodlas rutinmässigt i flera landsting. Vid anhopning av fall anmodas ofta utvidgad smittspårning men på initiativ och lett av vårdhygien/smittskydd.
- Smittad personal ges inga restriktioner och behöver därmed inte screeningodlas.

En förutsättning för att dessa riktlinjer ska kunna efterlevas är att det finns såväl lokalmässiga som personella resurser att vårda patienter i enkelrum och att det finns hygienutrymme i anslutning till dessa enkelrum på varje avdelning. Avsaknaden av lämpliga lokaler påpekas av många.

Slutsatser

- Där riktlinjer finns varierar innehållet i viss mån.
- Enighet råder om följande riskfaktorer för spridning av ESBL: bukdränage/stomi, tracheostoma, större omlägningskrävande sår, KAD/RIK, urin- och fecesinkontinens, diarré, tidigare vård på sjukhus utomlands.
- Enbart bärarskap i feces hos en patient utan riskfaktorer för smittspridning är ej en risk som kräver specifika vårdhygieniska åtgärder.
- Smittad personal ges inga restriktioner och behöver därmed inte screeningodlas.

ESBL och antibiotikastrategier

AV INGA ODENHOLT OCH THOMAS TÄNGDEN

Bakgrund

Antibiotikastrategier beträffande ESBL har två syften:

- att motverka selektion av ESBL.
- att erbjuda effektiv behandling av infektioner orsakade av verifierat ESBL-producerande stammar.

Strategier för att motverka selektion av ESBL omfattar i huvudsak tre områden:

- Empirisk behandling av infektioner, där grunden är att parenterala cefalosporiner ersätts med bensylpenicillin +/- aminoglykosid så långt det är möjligt, samt att kinoloner ej används för behandling av nedre okomplicerad UVI hos kvinnor.
- Profylax – använd ej kinoloner och cefalosporiner för peroperativ profylax.
- Övergripande antibiotikapolity för att undvika resistensdrivande preparat.

Rekommendationerna i åtgärdsprogrammet stödjer sig på ett flertal studier som har visat att användning av **kinoloner**^{1, 2, 26, 36} samt **2:a och 3:e generationens cefalosporiner**^{23, 26, 28, 29, 32, 36, 37, 40} är de viktigaste riskfaktorerna för selektion av ESBL-bildande bakterier.

Ett exempel på algoritm för empirisk behandling av akuta infektionspatienter från Malmö (inget ESBL-utbrott föreligger) och Uppsala (ESBL-utbrott föreligger) presenteras på de följande sidorna. Observera dock att dessa exempel kan behöva anpassas till lokal resistensepidemiologi och måste ta hänsyn till eventuella pågående utbrott av bakterier med särskilda resistensmönster.

Lokala antibiotikarekommendationer Universitetssjukhuset MAS (ESBL-utbrott föreligger ej). Riktlinjerna gäller för de första dygnen tills specifik diagnos alternativt odlingssvar erhållits. Mål: Att undvika cefalosporiner och kinoloner till patienter med infektion pga risk för selektion av multiresistenta bakterier.

Symtom		Behandlingsförslag	Vid pc-allergi typ 1
Har patienten en misstänkt luftvägsinfektion?	Ja ▶	Inj. Bensylpenicillin 1-3 g x 3 iv. Gäller även KOL pat! Oral uppföljning: T. Penicillin 1g x 3; vid KOL: T. Amoxicillin 500 mg x 3. Har pat nyligen vårdats på sjukhus: Inj. Ampicillin 2 g x 3 iv. Oral uppföljning: T. Amoxicillin 500 mg x 3.	Inf. Klindamycin 600 mg x 3 iv. Oral uppföljning: K. Klindamycin 300 mg x 3. Vid KOL: T. Trimetoprim-sulfa 2 x 2.
Nej ▼			
Har patienten en misstänkt urinvägsinfektion?	Ja ▶	Inj. Cefotaxim 1g x 3 iv. Oral uppföljning: T. Trimetoprim-sulfa 2 x 2 alternativt T. Ciprofloxacin 500 mg x 2 (OBS! Se resistensbesked).	Inf. Trimetoprim-sulfa 10ml x 2 iv.
Nej ▼			
Har patienten en misstänkt hud- och mjukdelsinfektion?	Ja ▶	Inf. Bensylpenicillin 1-3 g x 3 iv. vid misstänkt streptokockinfektion. Inj. Kloxacillin 2 g x 3-4 iv. vid misstänkt stafylokockinfektion. Oral uppföljning: T. Penicillin V 1 g x 3 alternativt T. Flukloxacillin 1g x 3.	Inf. Klindamycin 600 mg x 3 iv. Oral uppföljning: K. Klindamycin 300 mg x 3.
Nej ▼			
Har patienten en misstänkt bukinfektion?	Ja ▶	Inj. Piperacillin/tazobactam 4g x 3-4 iv. alternativt Inj. Cefotaxim 1g x 3 iv. + Inf. Metronidazol 1,5g x 1 iv. (därefter 1 g x 1 iv.). I komplicerade fall: Inf. Imipenem 0,5 g x 3 iv.	Inf. Klindamycin 600 mg x 3 iv. + Inf. Ciprofloxacin 400 mg x 3 iv.
Nej ▼			
Har patienten en helt oklar bakteriell infektion?	Ja ▶	Inj. Bensylpenicillin 1-3 g x 3 iv. + Inj. Tobramycin 4,5 mg/kg x 1 iv. OBS! Dosjustera Tobramycin vid nedsatt njurfunktion!	Inf. Klindamycin 600 mg x 3 iv. + Inj. Tobramycin 4,5 mg/kg x 1 alternativt Inf. Trimetoprim-sulfa 10 ml x 2 iv. + Inj. Tobramycin 4,5 mg /kg x 1 iv.

Lokala antibiotikarekommendationer under ESBL-utbrottet, Akademiska sjukhuset Uppsala. Förkortad version. I originaldokumentet finns bakgrundsinformation om ESBL och det lokala utbrottet, allmänna råd under respektive diagnos, doseringsmall för gentamycin samt rekommendationer för antibiotikaval efter odlings svar och behandlingstider. Riktlinjerna fastställdes 061117 och gäller tills vidare enligt beslut oktober 2007. Antibiotikaanvändningen och resistensläget utvärderas kontinuerligt.

Definition av högriskpatienter: Tidigare infektion eller kolonisering med ESBL-producerande bakterie

1. Oklar feber

Inj. Bensylpenicillin 1g 1 x 3 + Gentamycin

Pc-allergi Inf. Klindamycin 600mg 1 x 3 + Gentamycin

2. Urinvägsinfektion

Cystit hos kvinnor. T. Pivmecillinam 200 mg 1 x 3 alt T. Nitrofurantoin 50 mg 1 x 3

Pc-allergi Nitrofurantoin

Högriskpatienter Vid osäker diagnos exspektans tills odlings svar kommit. ABU med ESBL-producerande bakterie ska inte behandlas. Vid ev antibiotikabehandling: kontakta infektionsjour/konsult.

Distal UVI hos män. T. Trimetoprim 160 mg 1 x 2 alt T. Ciprofloxacin 500 mg 1 x 2

Högriskpatienter Kontakta infektionsjour/konsult.

Pyelonefrit hos kvinnor, po behandling. T. Ceftributen 400 mg 1 x 1 alt T. Ciprofloxacin 500 mg 1 x 2

Allmänpåverkad patient Som ovan + Gentamycin

Högriskpatienter Kontakta infektionsjour/konsult.

Pyelonefrit hos män, po behandling. T. Ciprofloxacin 500 mg 1 x 2

Allmänpåverkad patient Som ovan + Gentamycin

Högriskpatienter Kontakta infektionsjour/konsult.

Pyelonefrit/urosepsis, iv behandling

1. Inf. Cefotaxim 1g 1 x 3 + Gentamycin

2. alt Inf. Piperacillin/Tazobactam 4g 1 x 3 + Gentamycin

Misstanke om urosepsis och tecken till septisk chock

Inj. Imipenem/Meropenem 0,5-1g 1 x 3 + Gentamycin (kontakta infektionsjour/konsult)

Pc-allergi typ I Inf. Aztreonam 1g 1 x 3 + Gentamycin

Högriskpatienter Vid pyelonefrit/urosepsis Imipenem/Meropenem + Gentamycin (kontakta infektionsjour).

3. Pneumoni

Samhällsförvärd pneumoni, po behandling. T. Fenoximetylpenicillin 0,8-1g x 3

Vid kronisk lungsjukdom och misstanke om *H. Influenzae* T. Amoxicillin 500mg 1 x 3

Vid stark klinisk och/eller epidemiologisk misstanke om *Mycoplasma*

T. Doxycylin 100mg 2 x 1 dag 1, därefter 1 x 1 alt. K. Erytromycin 250mg 2 x 2

Pc-allergi typ I K. Klindamycin 300mg 1 x 3 alt. Erytromycin

Högriskpatienter Behandlas som övriga patienter.

Samhällsförvärd pneumoni, iv behandling 1. Inj. Bensylpenicillin 1g x 3(-4)

Svårt sjuk patient där *Legionella* kan misstänkas Kontakta infektionsjour/konsult.

Pc-allergi typ I Inf. Klindamycin 600mg 1x 3 alt. Inf. Erytromycin 1g x 3 Svårt sjuk patient och misstanke om *Legionella*: kontakta infektionsjour/konsult.

Högriskpatienter Kontakta infektionsjour/konsult.

Vårdrelaterad pneumoni

Måttligt påverkad patient på vårdavdelning (ej IVA) 1. Inj. Bensylpenicillin 1g x 3(-4).

Om po behandling: T. Amoxicillin 500mg x 3 alt. T. Fenoximetylpenicillin 800 mg-1g x 3

Svårt sjuk patient eller terapisivikt Inj. Piperacillin/Tazobactam 4g x 3 (kontakta infektionsjour/konsult)

Svårt sjuk patient där *Legionella* kan misstänkas Kontakta infektionsjour/konsult.

Pc-allergi typ I Inf. Klindamycin 600mg x 3/ K. Klindamycin 300mg x 3 alt. Inf. Moxifloxacin 400mg x 1/ T. Moxifloxacin 400mg x1

Högriskpatienter Vid allmänpåverkan/hög feber: Imipenem/Meropenem 0,5-1g 1 x 3. (kontakta infektionsjour)

4. Bukinfektioner

Djupa bukinfektioner, peritonit

Inj. Piperacillin/Tazobactam 4g 1 x 3 + Gentamycin alt Inj. Tigecyklin 100mg första dosen, sedan 50mg 1 x 2 + Gentamycin

Svårt sjuk pat, tecken till septisk chock Inj. Imipenem 0,5-1g 1 x 3 + Gentamycin (kontakta infektionsjour)

Vid terapisivikt Inj. Imipenem 0,5-1g 1 x 3 + Gentamycin (kontakta infektionjour/konsult)

Pc-allergi typ I Inf. Ciprofloxacin 500-750mg 1 x 2 + Inf. Metronidazol 500mg 1 x 3 + Gentamycin alt. Inj. Tigecyklin + Gentamycin

Högriskpatienter Imipenem + Gentamycin

Behandling av infektioner orsakade av ESBL-producerande bakterier

Angående behandling av odlingspåvisade ESBL-producerande stammar finns det relativt god evidens för en del nedanstående förslag, men många oklarheter existerar fortfarande och nya studier behövs för att komplettera nuvarande kunskap inom detta område.

Sepsis, svår sepsis, septisk chock

Patienter med sepsis/svår sepsis/septisk chock orsakad av ESBL-producerande bakterier eller misstanke på detta ska behandlas med meropenem/imipenem,³ eventuellt med tillägg av initial engångsdos av aminoglykosid.

Pneumoni

Empirisk behandling när ESBL måste täckas primärt: meropenem eller imipenem.

Vid påvisad ESBL: En studie har visat att patienter med pneumoni kan behandlas med piperacillin/tazobaktam om bakteriens MIC-värde ligger på <16 mg/l eller med cefepim med MIC <1 mg/l.⁵⁶ Tyvärr har många ESBL-producerande bakterier MIC-värden som överstiger dessa. Alternativ blir då meropenem eller imipenem.

Pyelonefrit

Patienter med pyelonefrit och påvisad ESBL kan behandlas med piperacillin/tazobaktam (kanske även vid MIC-värde över känslighetsbrytpunkten) eller med ertapenem.^{57, 58}

Nedre UVI

Patienter med nedre UVI kan troligen behandlas med fosfosmycin (3 g var annan dag vid tre tillfällen).⁵⁹ Nitrofurantoin kan ha god in vitro aktivitet, men kliniska studier som stöder behandlingseffekt saknas.⁶⁰ Mecillinam har föreslagits för behandling av ESBL till följd av god in vitro aktivitet, men behandlingsstudier saknas.^{61, 62} Även amoxicillin/klavulansyra har god in vitro aktivitet och kombination med mecillinam kan teoretisk vara gynnsamt.^{3, 61, 62}

Bukinfektioner

Patienter med samhällsförvärd bukinfektion orsakad av ESBL-producerande bakterier kan behandlas med ertapenem, meropenem eller imipenem.³ Vid svårare bukinfektioner orsakade av ESBL (nosokomiala) är meropenem eller imipenem troligtvis att föredra pga brist på erfarenhet av ertapenemanvändning vid svåra infektioner.

Penicillinallergi typ 1

Vid penicillinallergityp 1 är colistin (base) 2 milj E x 3 iv förstahandsalternativet vid alla infektioner med ESBL-producerande *Enterobacteriaceae*, förutom *Proteus*, *Morganella*, *Providencia* och *Serratia*. I andra hand kan tigecyklin i dosen 100 mg x 1 provas, men medlet har otillräcklig aktivitet mot *Proteus*, *Morganella* och *Providencia*.

Slutkommentarer

AV CHRISTIAN G. GISKE OCH JOHAN STRUWE

I detta dokument har ämnesexperter presenterat ett kunskapsunderlag samt en aktuell lägesbeskrivning av omfattningen av problemet med ESBL-producerande tarmbakterier. En samtidigt framtagen åtgärdsplan kompletterar dokumentet.

1. Huvudintrycket är att primärdiagnostiken av kliniska ESBL-producerande isolat redan fungerar i Sverige, men att följande punkter kräver närmare diskussion:

- Det saknas tydliga kriterier för vad som ska rapporteras och för multiresistens.
- Kapaciteten för genotypning samt diagnostik av de betalaktamaser som i nuläget inte ingår i ESBL-definitionen behöver förstärkas
- Det behöver definieras vilka/hur stor del av isolaten som skall vidarebefordras till Smittskyddsinstitutet för närmare karakterisering

2. Följande problemområden inom epidemiologisk typning behöver lyftas fram för att kunna optimera insatsen för att begränsa spridningen av ESBL-producerande bakterier

- Det saknas en nationell rekommendation för typningsmetodik
- Liten eller ingen kunskap finns om betydelsen av plasmider för spridning av resistensgener och eventuella vårdhygieniska åtgärder som kan vara relevanta om epidemiska plasmider påvisas

3. Följande resurs- och kompetensallokeringar är nödvändiga

- Regionala laboratorier behöver bygga ut sin kapacitet för molekylär diagnostik av de vanligaste genotyperna av ESBL-producerande bakterier
- Smittskyddsinstitutet behöver utöka sin kapacitet för att kunna ta emot stammar från regionala laboratorier för den nationella övervakningen, för att karakterisera ovanliga isolat samt för att med kort handläggningstid åter-

föra typningsresultat till de inremitterande laboratorier med vilka avtal om detta upprättats

4. Sjukhusen och vårdstrukturen i landet är inte anpassade till vård av patienter med multiresistenta bakterier

- Antalet enkelrum har minskat kraftigt
- Fyrpatientsalar förekommer fortfarande och utgör en stor risk för smittspridning
- Det saknas i stort system för att kunna spåra patienter och medpatienter i vårdkedjan (sängplats, tidpunkt)
- Diagnoskoderna för antibiotikaresistens enligt WHO:s riktlinjer tillämpas inte

5. Det kommer att bli allt viktigare att kräva följsamhet till nationella riktlinjer för hygienrutiner och antibiotikaanvändning för att hantera hotet med multiresistenta bakterier. Det är fortfarande oklart hur man skall gå till väga för att säkra att vårdpersonal följer rekommendationerna för att begränsa spridning av resistenta bakterier.

6. Det saknas kunskap om naturalförloppet, bärarskapets längd (hos behandlade och obehandlade) vilket gör att det är svårt att veta vilken information patienten ska få och vilka riktlinjer som ska gälla vid framtida kontakter med vården. Förhållningsregler kan ej utfärdas med stöd av Smittskyddslagen eftersom bara laboratorieanmälan skall göras och det inte finns någon ”behandlande läkare”.

7. Cefalosporiner och kinoloner används fortfarande i för stor utsträckning till empirisk behandling och profylax vilket innebär en risk för selektion av bakterier med ESBL. Flera behandlingsstudier behövs för att kunna göra säkrare behandlingsrekommendationer för infektioner orsakade av ESBL-producerande bakterier

- 1 Rodriguez-Bano J, Navarro MD, Romero L, Martinez-Martinez L, Muniain MA, Perea EJ, et al. Epidemiology and clinical features of infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in nonhospitalized patients. J Clin Microbiol 2004;42(3):1089-94.
- 2 Ena J, Arjona F, Martinez-Peinado C, Lopez-Perezagua Mdel M, Amador C. Epidemiology of urinary tract infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. Urology 2006;68(6):1169-74.
- 3 Paterson DL, Bonomo RA. Extended-spectrum beta-lactamases: a clinical update. Clin Microbiol Rev 2005;18(4):657-86.
- 4 Jacoby GA, Walsh KE, Walker VJ. Identification of extended-spectrum, AmpC, and carbapenem- hydrolyzing beta-lactamases in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* by disk tests. J Clin Microbiol 2006;44(6):1971-8.
- 5 Giske CG, Haldorsen B, Lundblad EW, Aasnaes B, Bylund L, Phion H, et al. Phenotypic detection of AmpC: Comparison of Etest AmpC strips and disk synergy assays with cloxacillin, boronic acid and EDTA. In: European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases; 2007; Munich; 2007.
- 6 Walsh TR, Toleman MA, Poirel L, Nordmann P. Metallo-beta-lactamases: the quiet before the storm? Clin Microbiol Rev 2005;18(2):306-25.
- 7 Poirel L, Nordmann P. Carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii*: mechanisms and epidemiology. Clin Microbiol Infect 2006;12(9):826-36.
- 8 Livermore DM, Canton R, Gniadkowski M, Nordmann P, Rossolini GM, Arlet G, et al. CTX-M: changing the face of ESBLs in Europe. J Antimicrob Chemother 2007;59(2):165-74.
- 9 Valverde A, Coque TM, Sanchez-Moreno MP, Rollan A, Baquero F, Canton R. Dramatic increase in prevalence of fecal carriage of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* during nonoutbreak situations in Spain. J Clin Microbiol 2004;42(10):4769-75.
- 10 Oteo J, Navarro C, Cercenado E, Delgado-Iribarren A, Wilhelmi I, Orden B, et al. Spread of *Escherichia coli* strains with high-level cefotaxime and ceftazidime resistance between the community, long-term care facilities, and hospital institutions. J Clin Microbiol 2006;44(7):2359-66.

- 11 Mesa RJ, Blanc V, Blanch AR, Cortes P, Gonzalez JJ, Lavilla S, et al. Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* in different environments (humans, food, animal farms and sewage). *J Antimicrob Chemother* 2006;58(1):211-5.
- 12 Fang H, Lundberg C, Olsson-Liljequist B, Hedin G, Lindback E, Rosenberg A, et al. Molecular epidemiological analysis of *Escherichia coli* isolates producing extended-spectrum beta-lactamases for identification of nosocomial outbreaks in Stockholm, Sweden. *J Clin Microbiol* 2004;42(12):5917-20.
- 13 Swedres. Report on Swedish Antibiotic Utilisation and Resistance in Human Medicine: Smittskyddsinstitutet; 2006.
- 14 Birkett CI, Ludlam HA, Woodford N, Brown DE, Brown NM, Roberts MT, et al. Real-time TaqMan PCR for rapid detection and typing of genes encoding CTX-M extended-spectrum beta-lactamases. *J Med Microbiol* 2007;56(Pt 1):52-5.
- 15 Chia JH, Chu C, Su LH, Chiu CH, Kuo AJ, Sun CF, et al. Development of a multiplex PCR and SHV melting-curve mutation detection system for detection of some SHV and CTX-M beta-lactamases of *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, and *Enterobacter cloacae* in Taiwan. *J Clin Microbiol* 2005;43(9):4486-91.
- 16 Naas T, Oxacelay C, Nordmann P. Identification of CTX-M-type extended-spectrum-beta-lactamase genes using real-time PCR and pyrosequencing. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51(1):223-30.
- 17 Pitout JD, Hossain A, Hanson ND. Phenotypic and molecular detection of CTX-M-beta-lactamases produced by *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp. *J Clin Microbiol* 2004;42(12):5715-21.
- 18 Stepanova M, Nikulin A, Sukhorukova M, Edelstein M. Epidemiological surveillance and characterisation of TEM- SHV- and CTX-M-type ESBLs in Russian nosocomial strains of *Enterobacteriaceae* using real-time PCR and melting-curve analysis techniques. In: European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases; 2007; Munich; 2007.
- 19 Wilson G, McCabe D. The use of antibiotic-containing agars for the isolation of extended-spectrum beta-lactamase-producing organisms in intensive care units. *Clin Microbiol Infect* 2007;13(4):451-3.
- 20 Glupczynski Y, Berhin C, Bauraing C, Bogaerts P. Evaluation of a new selective chromogenic agar medium for detection of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae*. *J Clin Microbiol* 2007;45(2):501-5.

- 21 Nilsson P, Alexandersson H, Ripa T. Use of broth enrichment and real-time PCR to exclude the presence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in clinical samples: a sensitive screening approach. *Clin Microbiol Infect* 2005;11(12):1027-34.
- 22 Carattoli A, Bertini A, Villa L, Falbo V, Hopkins KL, Threlfall EJ. Identification of plasmids by PCR-based replicon typing. *J Microbiol Methods* 2005;63(3):219-28.
- 23 Skippen I, Shemko M, Turton J, Kaufmann ME, Palmer C, Shetty N. Epidemiology of infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp.: a nested case-control study from a tertiary hospital in London. *J Hosp Infect* 2006;64(2):115-23.
- 24 Kim YK, Pai H, Lee HJ, Park SE, Choi EH, Kim J, et al. Bloodstream infections by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in children: epidemiology and clinical outcome. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46(5):1481-91.
- 25 Pena C, Pujol M, Ricart A, Ardanuy C, Ayats J, Linares J, et al. Risk factors for faecal carriage of *Klebsiella pneumoniae* producing extended spectrum beta-lactamase (ESBL-KP) in the intensive care unit. *J Hosp Infect* 1997;35(1):9-16.
- 26 Wiener J, Quinn JP, Bradford PA, Goering RV, Nathan C, Bush K, et al. Multiple antibiotic-resistant *Klebsiella* and *Escherichia coli* in nursing homes. *Jama* 1999;281(6):517-23.
- 27 Kang CI, Kim SH, Park WB, Lee KD, Kim HB, Kim EC, et al. Bloodstream infections due to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: risk factors for mortality and treatment outcome, with special emphasis on antimicrobial therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48(12):4574-81.
- 28 Rodriguez-Bano J, Navarro MD, Romero L, Muniain MA, Perea EJ, Perez-Cano R, et al. Clinical and molecular epidemiology of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* as a cause of nosocomial infection or colonization: implications for control. *Clin Infect Dis* 2006;42(1):37-45.
- 29 Martinez JA, Aguilar J, Almela M, Marco F, Soriano A, Lopez F, et al. Prior use of carbapenems may be a significant risk factor for extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* or *Klebsiella* spp. in patients with bacteraemia. *J Antimicrob Chemother* 2006;58(5):1082-5.

- 30 Bradford PA, Urban C, Jaiswal A, Mariano N, Rasmussen BA, Projan SJ, et al. SHV-7, a novel cefotaxime-hydrolyzing beta-lactamase, identified in *Escherichia coli* isolates from hospitalized nursing home patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39(4):899-905.
- 31 Qavi A, Segal-Maurer S, Mariano N, Urban C, Rosenberg C, Burns J, et al. Increased mortality associated with a clonal outbreak of ceftazidime-resistant *Klebsiella pneumoniae*: a case-control study. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005;26(1):63-8.
- 32 Lee SO, Lee ES, Park SY, Kim SY, Seo YH, Cho YK. Reduced use of third-generation cephalosporins decreases the acquisition of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004;25(10):832-7.
- 33 Meyer KS, Urban C, Eagan JA, Berger BJ, Rahal JJ. Nosocomial outbreak of *Klebsiella* infection resistant to late-generation cephalosporins. *Ann Intern Med* 1993;119(5):353-8.
- 34 Rahal JJ, Urban C, Horn D, Freeman K, Segal-Maurer S, Maurer J, et al. Class restriction of cephalosporin use to control total cephalosporin resistance in nosocomial *Klebsiella*. *Jama* 1998;280(14):1233-7.
- 35 Patterson JE, Hardin TC, Kelly CA, Garcia RC, Jorgensen JH. Association of antibiotic utilization measures and control of multiple-drug resistance in *Klebsiella pneumoniae*. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000;21(7):455-8.
- 36 Colodner R, Rock W, Chazan B, Keller N, Guy N, Sakran W, et al. Risk factors for the development of extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria in nonhospitalized patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004;23(3):163-7.
- 37 Calbo E, Romani V, Xercavins M, Gomez L, Vidal CG, Quintana S, et al. Risk factors for community-onset urinary tract infections due to *Escherichia coli* harbouring extended-spectrum beta-lactamases. *J Antimicrob Chemother* 2006;57(4):780-3.
- 38 Schwaber MJ, Carmeli Y. Mortality and Delay in Effective Therapy Associated with Extended-Spectrum β -Lactamase (ESBL)-Production in *Enterobacteriaceae* bacteremia: a Systematic Review and Meta-Analysis. *J Antimicrob Chemother* 2007;60(5):913-20.
- 39 Lautenbach E, Patel JB, Bilker WB, Edelstein PH, Fishman NO. Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: risk factors for infection and impact of resistance on outcomes. *Clin Infect Dis* 2001;32(8):1162-71.

- 40 Kim BN, Woo JH, Kim MN, Ryu J, Kim YS. Clinical implications of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* bacteraemia. *J Hosp Infect* 2002;52(2):99-106.
- 41 The Brooklyn Antibiotic Resistance Task Force. The cost of antibiotic resistance: effect of resistance among *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, and *Pseudomonas aeruginosa* on length of hospital stay. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2002;23(2):106-8.
- 42 Schwaber MJ, Navon-Venezia S, Kaye KS, Ben-Ami R, Schwartz D, Carmeli Y. Clinical and economic impact of bacteremia with extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50(4):1257-62.
- 43 Lee SY, Kotapati S, Kuti JL, Nightingale CH, Nicolau DP. Impact of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* species on clinical outcomes and hospital costs: a matched cohort study. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006;27(11):1226-32.
- 44 Tumbarello M, Spanu T, Sanguinetti M, Citton R, Montuori E, Leone F, et al. Bloodstream infections caused by extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae*: risk factors, molecular epidemiology, and clinical outcome. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50(2):498-504.
- 45 Zaoutis TE, Goyal M, Chu JH, Coffin SE, Bell LM, Nachamkin I, et al. Risk factors for and outcomes of bloodstream infection caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* species in children. *Pediatrics* 2005;115(4):942-9.
- 46 Lucet JC, Decre D, Fichelle A, Joly-Guillou ML, Pernet M, Deblangy C, et al. Control of a prolonged outbreak of extended-spectrum beta-lactamase-producing *enterobacteriaceae* in a university hospital. *Clin Infect Dis* 1999;29(6):1411-8.
- 47 Albertini MT, Benoit C, Berardi L, Berrouane Y, Boisivon A, Cahen P, et al. Surveillance of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and *Enterobacteriaceae* producing extended-spectrum beta-lactamase (ESBLE) in Northern France: a five-year multicentre incidence study. *J Hosp Infect* 2002;52(2):107-13.
- 48 French GL, Shannon KP, Simmons N. Hospital outbreak of *Klebsiella pneumoniae* resistant to broad-spectrum cephalosporins and beta-lactam-beta-lactamase inhibitor combinations by hyperproduction of SHV-5 beta-lactamase. *J Clin Microbiol* 1996;34(2):358-63.

- 49 Paterson DL, Singh N, Rihs JD, Squier C, Rihs BL, Muder RR. Control of an outbreak of infection due to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in a liver transplantation unit. *Clin Infect Dis* 2001;33(1):126-8.
- 50 Shannon K, Fung K, Stapleton P, Anthony R, Power E, French G. A hospital outbreak of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* investigated by RAPD typing and analysis of the genetics and mechanisms of resistance. *J Hosp Infect* 1998;39(4):291-300.
- 51 Bantar C, Vesco E, Heft C, Salamone F, Kraveski M, Gomez H, et al. Replacement of broad-spectrum cephalosporins by piperacillin-tazobactam: impact on sustained high rates of bacterial resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48(2):392-5.
- 52 Lipworth AD, Hyle EP, Fishman NO, Nachamkin I, Bilker WB, Marr AM, et al. Limiting the emergence of extended-spectrum Beta-lactamase-producing *enterobacteriaceae*: influence of patient population characteristics on the response to antimicrobial formulary interventions. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006;27(3):279-86.
- 53 Rice LB, Willey SH, Papanicolaou GA, Medeiros AA, Eliopoulos GM, Moellering RC, Jr., et al. Outbreak of ceftazidime resistance caused by extended-spectrum beta-lactamases at a Massachusetts chronic-care facility. *Antimicrob Agents Chemother* 1990;34(11):2193-9.
- 54 Quale J, Landman D, Saurina G, Atwood E, DiTore V, Patel K. Manipulation of a hospital antimicrobial formulary to control an outbreak of vancomycin-resistant enterococci. *Clin Infect Dis* 1996;23(5):1020-5.
- 55 Pena C, Pujol M, Ardanuy C, Ricart A, Pallares R, Linares J, et al. Epidemiology and successful control of a large outbreak due to *Klebsiella pneumoniae* producing extended-spectrum beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42(1):53-8.
- 56 Ramphal R, Ambrose PG. Extended-spectrum beta-lactamases and clinical outcomes: current data. *Clin Infect Dis* 2006;42 Suppl 4:S164-72.
- 57 Gavin PJ, Suseno MT, Thomson RB, Jr., Gaydos JM, Pierson CL, Halstead DC, et al. Clinical correlation of the CLSI susceptibility breakpoint for piperacillin-tazobactam against extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* species. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50(6):2244-7.

- 58 Teng CP, Chen HH, Chan J, Lye DC. Ertapenem for the treatment of extended-spectrum beta-lactamase-producing Gram-negative bacterial infections. *Int J Antimicrob Agents* 2007.
- 59 Pullukcu H, Tasbakan M, Sipahi OR, Yamazhan T, Aydemir S, Ulusoy S. Fosfomycin in the treatment of extended spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*-related lower urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents* 2007;29(1):62-5.
- 60 Puerto AS, Fernandez JG, del Castillo Jde D, Pino MJ, Angulo GP. In vitro activity of beta-lactam and non-beta-lactam antibiotics in extended-spectrum beta-lactamase-producing clinical isolates of *Escherichia coli*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2006;54(2):135-9.
- 61 Thomas K, Weinbren MJ, Warner M, Woodford N, Livermore D. Activity of mecillinam against ESBL producers in vitro. *J Antimicrob Chemother* 2006;57(2):367-8.
- 62 Nicolle LE, Mulvey MR. Successful treatment of ctx-m ESBL producing *Escherichia coli* relapsing pyelonephritis with long term pivmecillinam. *Scand J Infect Dis* 2007;39(8):748-9.



Strama

171 82 Solna

Tel 08-457 2367, Fax 08-31 36 10

www.strama.se