

Effekten av reducerad cefalosporin- användning för att begränsa ökning av ESBL-producerande tarmbakterier

UPPDATERAD LITTERATURGENOMGÅNG OKTOBER 2008




Strama

Samverkan mot antibiotikaresistens

Bakgrund

Mot bakgrund av den snabbt ökande problematiken och förekomsten av tarmbakterier (Enterobacteriaceae) som bildar ESBL (extended spectrum beta-lactamases) arbetade Strama med stöd av ett antal experter 2007 fram ett förslag till nationellt åtgärdsprogram (1). Programmet tog upp ett antal områden för interventioner i syfte att minska förekomst, selektion och spridning, bl.a. antibiotikastrategier. Kort efter lanseringen av åtgärdsprogrammet publicerades ett temanummer om ESBL i tidskriften *Clinical Microbiology and Infection* (1).

Med anledning av frågor om underlaget för Stramas rekommendationer om reduktion av cefalosporiner i åtgärdsprogrammet har en ny litteraturgenomgång gjorts, vilken också inkluderat sökningar för att utesluta selektionsbias bland referenser.

Den höga förbrukningen av parenterala cefalosporiner vid svenska sjukhus är väl dokumenterad i Stramas punktprevalensstudier (PPS) från 2003, 2004 och 2006. Det framgår här att huvuddelen av parenterala cefalosporiner ordinerar på indikationen luftvägsinfektioner (Figur 1). Vid behandling av samhällsförvärvade pneumonier fick 2006 mer än 30 % av patienterna parenterala cefalosporiner, medan endast 10-15 % av patienterna erhöll bensylpenicillin eller fenoxymetylpencillin (Figur 2) som är de av Svenska infektionsläkarföreningen rekommenderade förstahandsvalen (2). Eftersom den vanligaste orsaken till samhällsförvärvade pneumonier är *Streptococcus pneumoniae* och penicillinresistensen fortfarande är låg i Sverige finns inga uppenbara skäl för den mycket låga användningen av smalspektrumpenicilliner.

Strama arbetar för att öka följsamheten till befintliga rekommendationer för att åstadkomma en rationell användning av antibiotika och anser därför, helt oavsett problematiken med ESBL, att den höga användningen av parenterala cefalosporiner vid samhällsförvärvade pneumonier bör minska.

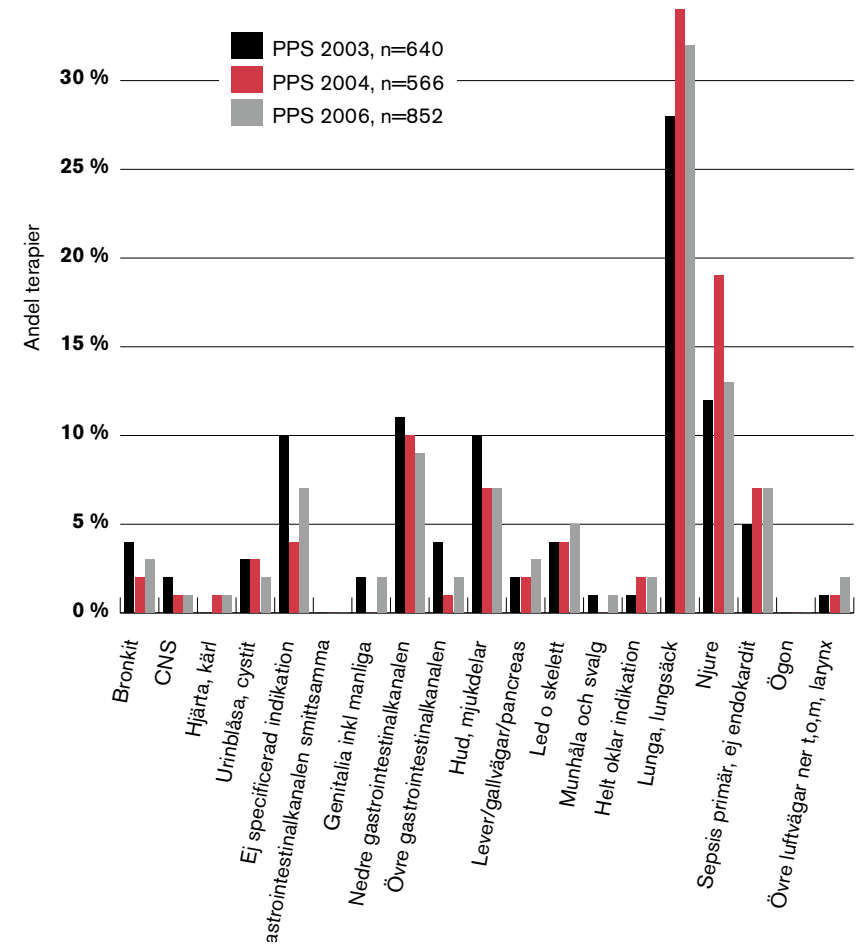


FIG 1. Cefalosporiner per diagnosgrupp vid samhällsförvärvade infektioner, vuxna. Andel terapier. Stramas PPS 2003, 2004 och 2006.

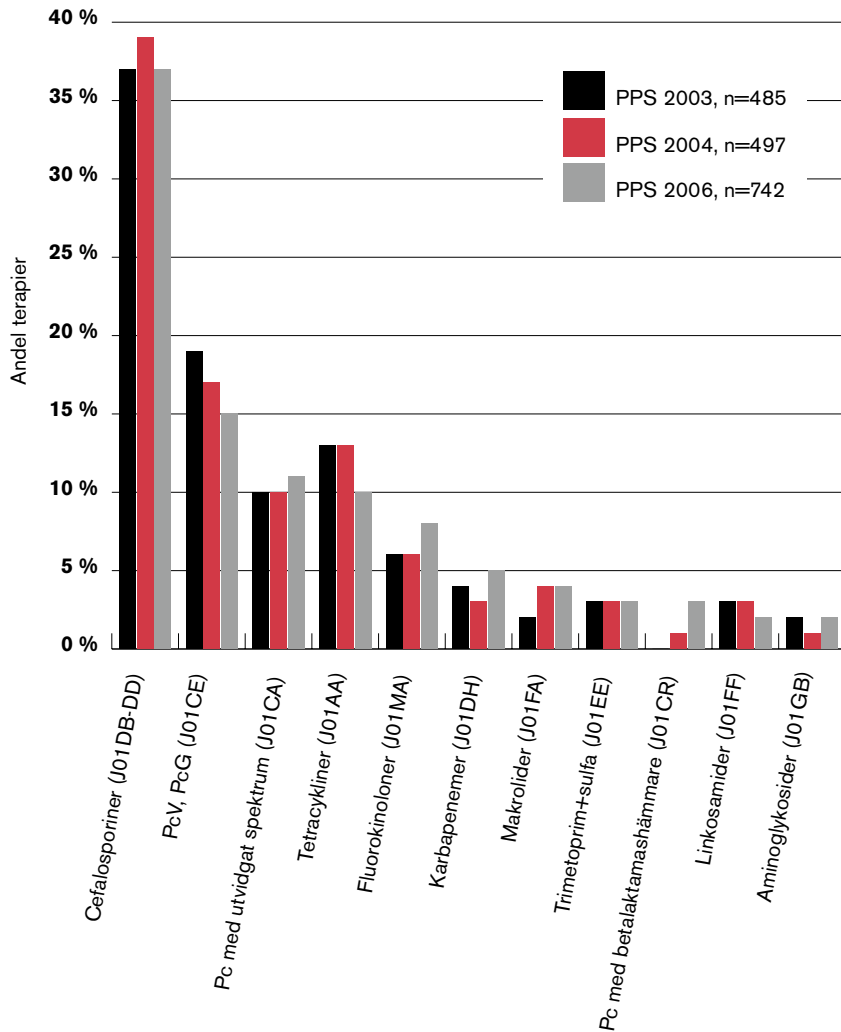


FIG. 2 Antibiotika vid samhällsförvärd pneumoni, PPS 2003, 2004 och 2006. Andel terapier (antibiotika mot svampinfektioner och TB exkluderade).

Parenterala cefalosporiner som riskfaktor för selektion av ESBL-producerande *Enterobacteriaceae*

Många studier har visat att användning av parenterala cefalosporiner utgör en individuell riskfaktor hos patienter för att förvärva ESBL. I Tabell 1 redovisas några fall-kontroll studier från slutenvården av patienter med luftvägsinfektion eller sepsis där man har tittat på riskfaktorer för att förvärva ESBL-producerande bakterier. En svaghet med dessa studier är att de är retrospektiva och matchningen av patienter inte optimal, något som dock kan vara svårt att uppnå i dessa sammanhang (3). Samtliga refererade studier bygger dock på multivariatanalys. Prospektiva, randomiserade studier inom området saknas. Sammantaget indikerar de likväl att användning av parenterala cefalosporiner tycks vara en riskfaktor för att förvärva ESBL-producerande bakterier. En intressant studie av Behar och medarbetare visade att selektion av kontrollgrupp kan vara avgörande för huruvida man kan påvisa att användning av parenterala cefalosporiner utgör en riskfaktor (4). I denna studie jämförde man patienter infekterade med ESBL-producerande *Klebsiella pneumoniae* med två kontrollgrupper; en med icke-ESBL-producerande *K. pneumoniae* och en grupp av patienter som inte var infekterad av *K. pneumoniae*. I den första gruppen var användning av cefalosporiner en klar riskfaktor i multivariatanalysen, medan man i den andra gruppen inte kunde etablera tidigare cefalosporin-användning som en statistisk signifikant riskfaktor.

TABELL 1. Cefalosporiner som riskfaktorer för att förvärva ESBL-producerande bakterier inom slutenvården (utvalda studier)

Typ av studie	Patienter	Infektionstyp	Viktigaste fynd	Referens
Fall-kontroll (29 pt med ESBL, 59 ESBL-neg)	Sjukhus	Luftvägsinfektion	3:e generationens cefalosporiner riskfaktor för att förvärva ESBL i multivariat analys (OR 6,0; 1,9-18,6)	(5)
Fall-kontroll (50 pt med ESBL, 50 ESBL-neg.)	Sjukhus	Sepsis	ES-cefalosporiner ¹ riskfaktor för att förvärva ESBL i multivariat analys (OR 10,86; 2,31-51,15)	(6)
Retrospektiv genomgång av riskfaktorer för ESBL (83 pt med ESBL, 490 ESBL-neg.)	Sjukhus	Sepsis	Cefalosporiner ³ riskfaktor för att förvärva ESBL i multivariat analys (OR 4,24; 2,26-7,96)	(7)
Fall-dubbel kontroll (43 pt med ESBL, 2 kontrollgrupper med 86 pt)	Sjukhus	Sepsis	Oxyiminocefalosporiner ² riskfaktor för att förvärva ESBL i multivariat analys i båda kontrollgrupper (p<0,01)	(8)

¹ Extended-spectrum cefalosporiner (oftast synonymt med 3:e generationens cefalosporiner)

² Omfattar 3:e generationens cefalosporiner och cefuroxim

³ Utan närmare specifikation

Interventioner för att minska förekomsten av ESBL

Även om användning av parenterala cefalosporiner i retrospektiva studier har visat sig vara en riskfaktor för att förvärva ESBL-producerande bakterier kvarstår frågan huruvida antibiotikainterventioner i form av reducerad cefalosporinanvändning kan vara verksamma för att minska ESBL-förekomsten. En litteratursökning utfördes i PubMed med sökorden: (ESBL OR extended-spectrum beta-lactamase OR cephalosporin resistance) AND (intervention OR restriction of cephalosporins). Sökningen identifierade totalt 105 studier, för vilka alla sammanfattningar granskades.

I Tabell 2 presenteras 11 studier som har belyst effekt av reduktion av parenteral cefalosporinanvändning på förekomsten av ESBL-producerande bakterier, i några av studierna dock med samtidig vårdhygienisk intervention. I de flesta av studierna har antibiotikainterventionen genomförts med anledning av sjukhusutbrott med ESBL-producerande bakterier, men i många av studierna har det inte angivits huruvida det rör sig om monoklonal eller polyklonal epidemiologi. Studierna har dessutom generellt utförts på sjukhus med relativt hög förekomst av ESBL och data från interventioner på sjukhus med låg ESBL-prevalens saknas därför.

TABELL 2. Antibiotikainterventioner i form av reducerad cefalosporin-användning och effekt på förekomsten av ESBL-producerande bakterier

Typ av studie	Aktuellt ESBL-problem	Intervention	Resultat av intervention	"Collateral damage" ¹	Referens
Before-and-after	<i>K. pneumoniae</i> – klonalt utbrott	2 års antibiotika-intervention, även vårdhygien-åtgärder 3:e gen cefalosporiner ↓ 123 DDD/pat dygn Piperacillin/ tazobactam ↑ 123 DDD/pat dygn Imipenem ↑ 44 DDD/pat dygn	6 månader med endast vårdhygien-åtgärder gav ingen reduktion i ESBL-KP incidens God korrelation mellan reduktion i ES-cefalosporin-användning och reduktion i ESBL-KP incidens	Inte undersökt	(9)
Before-and-after	<i>K. pneumoniae</i> – inte specificerad om klonalt	1 års antibiotika-intervention, även vårdhygien-åtgärder Cefalosporin-användning (inklusive cefuroxim) reducerad med 80% Imipenem-användning 140% ökning	29 % reduktion i ceftazidim-resistenta <i>K. pneumoniae</i>	68 % ökning i imipenem-resistenta <i>P. aeruginosa</i> (de flesta endast resistenta mot imipenem)	(10)
Before-and-after	<i>K. pneumoniae</i> – sjukhus A klonal, sjukhus B polyklonal	3 månaders antibiotikaintervention, även vårdhygien-åtgärder Ceftazidim – 71% reduktion i användning sjukhus A, 27% reduktion sjukhus B Piperacillin/ tazobactam – 40 % ökning sjukhus A, 14% ökning sjukhus B	Resistens mot ceftazidim: Sjukhus A: <i>K. pneumoniae</i> : 22→15, p<0,05 Sjukhus B: <i>K. pneumoniae</i> : 10→5, p<0,05	Ingen ökad resistens mot piperacillin/ tazobactam hos <i>K. pneumoniae</i> – i stället signifikant reduktion på båda sjukhus	(11)
Prospektiv observationell studie	<i>E. coli</i> och <i>K. pneumoniae</i> , ej specificerad om utbrott	3 faser på 3 månader: pre-intervention, intervention och postintervention Ej vårdhygien 3:e gen. cefalosporiner ↓ 50,3 %, piperacillin/ tazobactam ↑ 287,1 %	Faecesscreening av patienter: 41 % positiva i fas 1, 22% positiva under intervention (p=0,02)	Inte undersökt	(12)
Before-and-after	<i>K. pneumoniae</i> , ej monoklonalt utbrott	6 månaders antibiotika-intervention, ej vårdhygien Ceftazidim ↓ 16 DDD/1000 pat dygn Piperacillin/ tazobactam ↑ 30 DDD/1000 pat dygn	Resistens mot ES-cefalosporiner: <i>K. pneumoniae</i> : 68→38, p=0,012 <i>P. mirabilis</i> : 58→29, p=0,013 <i>E. coli</i> : 11→8, NS	Ingen ökad resistens mot piperacillin/ tazobactam hos <i>P. aeruginosa</i> och <i>Acinetobacter</i> Ej ökning av MRSA. Ej undersökt för <i>Enterobacteriaceae</i>	(13)
Before-and-after	<i>E. coli</i> och <i>K. pneumoniae</i> , ej specificerad om utbrott	1 års antibiotika-intervention, ej vårdhygien Ceftazidim ↓ 13 DDD/1000 pat dygn Samtidig reduktion av kinoloner, ej ökning av andra antibiotika	<i>E. coli</i> : 36 % reduktion av ESBL, <i>K. pneumoniae</i> 33 % reduktion (p<0,01)	Ingen ökning av imipenem-resistenta <i>P. aeruginosa</i> eller multi-resistenta <i>Acinetobacter</i> spp.	(14)
Before-and-after	<i>E. coli</i> och <i>K. pneumoniae</i> , ej specificerad om utbrott	5 års antibiotika-intervention, ej vårdhygien Sjukhus A (akademisk): Ceftazidim ↓ 95 %, ceftriaxon ↓ 86 %, kinoloner ↑ 148 %, ampicillin/sulbactam ↑ 400 %, cefepim ↑ 300 % Sjukhus B (icke-akademisk): Ceftazidim ↓ 97 %, ceftriaxon ↓ 95 %, kinoloner ↑ 207 %, ampicillin/sulbactam ↓ 24 %, cefepim ↑ 150 %	ESBL-producerande <i>E. coli</i> och <i>K. pneumoniae</i> 45 % reduktion vid sjukhus A (p<0,001), 22 % reduktion vid sjukhus B (p=0,36)	Ökning av kinolon-resistenta <i>P. aeruginosa</i> och <i>E. coli</i> på sjukhus A, samt ampicillin/ sulbactam resistenta <i>K. pneumoniae</i> Ökning av kinolon-resistenta <i>E. coli</i> vid sjukhus B	(15)

¹ Andra resistensproblem som uppstår till följd av interventionen.

Typ av studie	Aktuellt ESBL-problem	Intervention	Resultat av intervention	"Collateral damage" ¹	Referens
Before-and-after	<i>K. pneumoniae</i> , ej specificerad om utbrott	3 års antibiotika-intervention, ej vårdhygien Ceftazidim ↓ 79 % Piperacillin/ tazobactam ↑ 500 %	<i>K. pneumoniae</i> : 45 % reduktion av ESBL mot slutet av perioden (p<0,001)	Ökning av <i>K. pneumoniae</i> med penicillinas. Ej ökad resistens mot piperacillin/ tazobactam, imipenem eller ceftazidim hos <i>P. aeruginosa</i> och <i>Acinetobacter</i> spp.	(16)
Before-and-after	<i>E. coli</i> och <i>K. pneumoniae</i> , endemisk	2 års antibiotika-intervention, ej vårdhygien 3:e gen cefalosporiner ↓ 22 enheter (dagar med antibiotika per 1000 pat dygn per år), piperacillin/ tazobactam ↑ 56,4 enheter	<i>E. coli</i> : ingen nedgång bland onkologipat, ↓ 9,5 % bland övriga pat (p=0,03) <i>K. pneumoniae</i> : ↓ bland både onkologipat och övriga pat, totalt 18,9 % (p<0,001)	Ingen ökning av <i>Acinetobacter</i> , <i>P. aeruginosa</i> eller <i>Enterobacter</i> med resistens mot piperacillin/ tazobactam eller imipenem	(17)
Before-and-after	<i>E. coli</i> och <i>K. pneumoniae</i> , ej specificerad om utbrott	1 års antibiotika-intervention, ej vårdhygien Ceftazidim ↓ 147 DDD/1000 pat dygn Piperacillin/ tazobactam ↑ 313 DDD/1000 pat dygn	<i>K. pneumoniae</i> : reduktion från 6 till 0 % i ESBL-incidens. <i>E. coli</i> : ingen signifikant ändring	Ej undersökt	(18)
Before-and-after	<i>E. coli</i> och <i>K. pneumoniae</i> , ej specificerad om utbrott	2 års antibiotika-intervention, ej vårdhygien Ceftriaxon ↓ 58 DDD/1000 pat dygn Ampicillin/ sulbactam ↑ 256 DDD/1000 pat dygn	ESBL-prod. <i>K. pneumoniae</i> ↓ 10,6 % (p=0,04) ESBL-prod. <i>E. coli</i> : ingen ändring	Ampicillin/ sulbactam resistent <i>Acinetobacter</i> spp.: ↑ 39% (p=0,01)	(19)

¹ Andra resistensproblem som uppstår till följd av interventionen.

De refererade studierna visar effekt av reducerad cefalosporin användning på förekomsten av ESBL inom slutenvården, framför allt hos *K. pneumoniae*. Några av studierna utfördes utan samtidiga vårdhygieniska åtgärder, medan de övriga studierna även omfattade vårdhygieniska åtgärder varför det är svårare att bedöma den relativa betydelsen av restriktion av cefalosporin användning i dessa. Det finns alltså stöd i litteraturen för att reduktion i ceftazidim användning till förmån för ökad användning av piperacillin/tazobactam kan reducera förekomsten av resistens mot parenterala cefalosporiner i sjukhusmiljö. Det är inte säkert visat att detta gäller alla parenterala cefalosporiner, men Strama anser likväl av nedanstående skäl att det är sannolikt att detta rör sig om en klasseffekt för cefalosporinerna:

- Ur en resistensbiologisk synpunkt är det sannolikt att reducerad användning av antibiotika som en given klon/flera kloner är resistent mot är gynnsamt för att reducera klonens/klonernas förekomst
- Det förefaller biologiskt sannolikt att fenomenet kan extrapoleras från 3:e generationens cefalosporiner till 2:a generationens cefalosporiner eftersom i princip alla ESBL-producerande *Enterobacteriaceae* i Sverige är resistent mot båda klasser av cefalosporiner
- Även studier av riskfaktorer för förvärvande av ESBL talar för att det inte finns större skillnader mellan cefalosporinerna och att man därför sannolikt kan tala om en klasseffekt för parenterala cefalosporiner

Litteratursökning efter studier av interventioner som inte visat någon effekt

En interventionsstudie med reducerad användning av 3:e generationens cefalosporiner och ökad användning av piperacillin/tazobactam och 2:a generationens cefalosporiner gjordes på ett koreanskt sjukhus som hade haft en relativt kraftig ökning av ESBL-producerande *K. pneumoniae*. Interventionsperioden omfattades av en pre-interventionsperiod, en interventionsperiod och en post-interventionsperiod, alla på nio månader. Andelen ESBL-producerande *K. pneumoniae* ökade de första sex månaderna av interventionsperioden, men sjönk under de tre senaste månaderna och i postinterventionsperioden. Författarna skriver att detta kan bero på en ”lag”-fas innan effekten av interventionen sätts in, men skulle lika gärna kunna bero på högre användning av 2:a generationens cefalosporiner under interventionsperioden (20).

Sammanfattning

- Stramas punktprevalensstudier indikerar att det vid svenska sjukhus sker en för hög användning av parenterala cefalosporiner på indikationen samhällsförvärd pneumoni. En reduktion i användningen av parenterala cefalosporiner skulle sannolikt vara ekologisk gynnsam.
- Det finns stöd i litteraturen för att användning av parenterala cefalosporiner är en individuell riskfaktor för att förvärva ESBL-producerande tarmbakterier. Ett metodproblem med dessa studier är dock avsaknaden av matchning av kontrollgrupper. En minskad användning av 2:a och 3:e generationens cefalosporiner bör eftersträvas som ett led i strategierna för att minska selektion av ESBL.
- Ett flertal studier visar effekt av antibiotikainterventioner för att reducera förekomsten av ESBL i sjukhusmiljö, framför allt hos *K. pneumoniae*. Det är inte säkert visat att detta gäller även för 2:a generationens cefalosporiner. I en studie med reduktion av 3:e generationens cefalosporiner och samtidigt

ökad användning av 2:a generationens cefalosporiner sågs ingen effekt på förekomsten av ESBL. Detta skulle kunna tala för att all användning av parenterala cefalosporiner måste reduceras för att förekomsten av ESBL ska påverkas.

- Trots att antibiotikainterventioner kan vara effektiva är det viktigt att samtidigt jobba med faktorer som förbättrad diagnostik, omprövning av insatt antibiotika efter odlingar/diagnostik, undvika antibiotika om indikation saknas, korta behandlingstider, kort kirurgiprofylax, samt god vårdhygien och strukturella förutsättningar för en god vård (bemanning/beläggning, enkelrum med mera).
- Många av de interventionsstudier som har utförts har gjorts på sjukhus med pågående ESBL-utbrott, men i de flesta fall har inte den lokala ESBL-epidemiologin angivits. Data från sjukhus med låg prevalens av ESBL saknas.
- Temanumret om ESBL i tidskriften *Clinical Microbiology and Infection* gav inga nya argument som motsade skrivningarna i Stramas åtgärdsprogram (1).

För Strama 08-11-24

Christian G. Giske
Thomas Tängdén
Johan Struwe
Otto Cars

Referenser

1. ESBLs Forever? Clin Microbiol Infect 2008;14(Suppl 1):1-202.
2. Strålin K, Goscinski G, Hedlund J, Lidman C, Spindler C, Örtqvist Å, et al. Handläggning av samhällsförvärd pneumoni hos vuxna. Läkartidningen 2008;105(38):2582-2587.
3. Harris AD, Karchmer TB, Carmeli Y, Samore MH. Methodological principles of case-control studies that analyzed risk factors for antibiotic resistance: a systematic review. Clin Infect Dis 2001;32(7):1055-61.
4. Behar PR, Teixeira PJ, Fachel JM, Kalil AC. The effect of control group selection in the analysis of risk factors for extended spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* infections. A prospective controlled study. J Hosp Infect 2008;68(2):123-9.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. Rodriguez-Bano J, Navarro MD, Romero L, Muniain MA, Cueto M, Galvez J, et al. Risk-factors for emerging bloodstream infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. Clin Microbiol Infect 2008;14(2):180-3.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. Lan CK, Hsueh PR, Wong WW, Fung CP, Lau YT, Yeung JY, et al. Association of antibiotic utilization measures and reduced incidence of infections with extended-spectrum beta-lactamase-producing organisms. J Microbiol Immunol Infect 2003;36(3):182-6.
13. Bantar C, Vesco E, Heft C, Salamone F, Krayski 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.
14. Apisarnthanarak A, Danchaivijitr S, Khawcharoenporn T, Limsrivilai J, Warachan B, Bailey TC, et al. Effectiveness of education and an antibiotic-control program in a tertiary care hospital in Thailand. Clin Infect Dis 2006;42(6):768-75.
15. 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.
16. Brahmi N, Blel Y, Kouraichi N, Lahdhiri S, Thabet H, Hedhili A, et al. Impact of ceftazidime restriction on gram-negative bacterial resistance in an intensive care unit. J Infect Chemother 2006;12(4):190-4.
17. Lee J, Pai H, Kim YK, Kim NH, Eun BW, Kang HJ, et al. Control of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in a children's hospital by changing antimicrobial agent usage policy. J Antimicrob Chemother 2007;60(3):629-37.
18. Petrikos G, Markogiannakis A, Papapaskevas J, Daikos GL, Stefanakos G, Zissis NP, et al. Differences in the changes in resistance patterns to third- and fourth-generation cephalosporins and piperacillin/tazobactam among *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* clinical isolates following a restriction policy in a Greek tertiary care hospital. Int J Antimicrob Agents 2007;29(1):34-8.
19. Furtado GH, Perdiz LB, Santana IL, Camargo MM, Parreira FC, Angelieri DB, et al. Impact of a hospital-wide antimicrobial formulary intervention on the incidence of multidrug-resistant gram-negative bacteria. Am J Infect Control 2008.
20. Kim JY, Kim MJ. Control of extended-spectrum (beta)-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* by utilizing a computer-assisted management program to restrict third-generation cephalosporin use-authors' response. J Antimicrob Chemother 2008.



Strama
171 82 Solna
Tel 08-457 2367, Fax 08-31 36 10
www.strama.se