

Implementering av en ny ESBL-definition




Strama

Samverkan mot antibiotikaresistens

Bakgrund

I Stramas förslag till åtgärdsprogram för att begränsa förekomsten av tarmbakterier (*Enterobacteriaceae*) som bildar ESBL (extended spectrum beta-lactamases) var en av flera föreslagna punkter att Svenska Läkaresällskapets och Smittskyddsinstitutets Referensgrupp för Antibiotikafrågor (RAF) skulle verka internationellt för att vidga den mikrobiologiska definitionen av ESBL (1).

Med anledning av detta uppdrag initierades, i RAFs regi, samarbete med internationella experter våren 2008 i arbetet med en utvidgad ESBL-definition. Arbetet resulterade i en publikation i tidskriften *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* i januari 2009 (2).

Ny definition av ESBL:

Överförbara betalaktamaser som kan bryta ner cefalosporiner med utvidgat spektrum och/eller karbapenemer.

Den nya ESBL-definitionen inkluderar alla överförbara (oftast plasmidmedierade) betalaktamaser som kan bryta ned 3:e generationens cefalosporiner (cefotaxim, ceftriaxon, ceftazidim). Den nya definitionen inkluderar inte stammar med hyperproduktion av kromosomalt medierade betalaktamaser.

Syftet är att förtydliga att de behandlingsmässiga och vårdhygieniska konsekvenserna av förekomst och spridning av *alla* typer av överförbara betalaktamaser är lika allvarliga. Den nya definitionen syftar också till att förbättra kommunikation mellan diagnostik, klinik vårdhygien, forskning och beslutsfattare.

Beskrivning av ESBL enligt nya definitionen

För mikrobiologiska laboratorier kommer i första hand ESBL hos *Enterobacteriaceae* att vara av betydelse, varför detta behandlas i texten nedan. Specialfall med mycket ovanliga betalaktamaser har inte behandlats i detta dokument, och det saknas idag också fenotypiska metoder för att upptäcka sådana. För mer information om dessa hänvisas till originalpublikationen (2). Den nya ESBL-definitionen har flera nivåer, vilket gör att specialintresserade kan använda sig av den mest precisa nivån. Tre huvudkategorier av ESBL beskrivs enligt denna nya definition; ESBL_A, ESBL_M och ESBL_{CARBA}.

ESBL_A

De klassiska ESBL-varianterna hämmas av klavulansyra och betecknas nu ESBL_A. Etablerade metoder kan användas för att detektera dessa. De motsvarar den gamla definitionen och de som idag omfattas av rapportering.

ESBL_M

ESBL_M (ESBL miscellaneous) är överförbara plasmidmedierade AmpC-varianter (pAmpC) som framför allt förekommer hos *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* och *Salmonella* spp. Dessa betalaktamaser kodas ursprungligen från kromosomalt lokaliserade gener hos bland annat *Citrobacter freundii* men har mobiliserats till plasmider som i sin tur har spridit sig till andra *Enterobacteriaceae*. Ofta har plasmider som innehåller AmpC även andra resistensgener, varför isolat av denna typ i regel är multiresistent. Ett problem i den fenotypiska detektionen av ESBL_M är att *E. coli* kan hyperproducera kromosomalt lokaliserat AmpC, vilket inte inkluderas i ESBL-definitionen.

För fenotypisk identifiering av AmpC-produktion finns flera metoder tillgängliga. Utifrån en nordisk utvärdering av olika metoder (3) hänvisar vi i första hand till lappsynergitest med cefoxitinlappar med och utan tillsats av kloxacillin (se <http://www.srga.org/RAFMETOD/betamas.htm>) samt ett Etest-baserat AmpC-test tillgängligt från bioMérieux (tidigare AB BIODISK).

För att urskilja pAmpC (=ESBL_M) från hyperproduktion av kromosomala varianter av AmpC behöver de fenotypiska testerna kompletteras med genetisk

verifiering av pAmpC. Metodik för PCR-detektion för de vanligaste förekommande plasmidmedierade AmpC-generna har etablerats på Smittskyddsinstitutet som under 2009 och 2010 erbjuder denna analys kostnadsfritt. Från och med januari 2011 måste dock laboratorierna själva bekosta denna analys. Protokoll för PCR-metodik för att identifiera pAmpC (=ESBL_M) kommer under hösten 2009 att finnas tillgängligt på RAFs hemsida (www.srga.org).

ESBL_{CARBA}

Betalaktamaser som orsakar resistens mot alla betalaktamtibiotika inklusive karbapenemer (imipenem, meropenem, ertapenem, doripenem) benämns ESBL_{CARBA}. De omfattar metallo betalaktamaser (MBL) och ”*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase” (KPC), vilka båda huvudsakligen förekommer hos *K. pneumoniae*. Enstaka fall av ESBL_{CARBA} har observerats bland *K. pneumoniae* i Sverige (alla importfall), men denna ESBL-variant är fortfarande ovanlig. Laboratorierna rekommenderas att skicka isolat med misstänkt produktion av ESBL_{CARBA} till Smittskyddsinstitutet för vidare karakterisering. Fenotypiska metoder för påvisande av sannolik produktion av MBL och KPC kommer under loppet av 2009 bli tillgängliga på RAFs hemsidor. Den bästa indikatorn för ESBL_{CARBA} är meropenem. Denna enzymvariant skall misstänkas hos isolat (*E. coli* och *K. pneumoniae*) med meropenem MIC >0,5 mg/L motsvarande för meropenem 10 µg lapp en zondiameter <27 mm på ISA respektive <25 mm på MH.

En sammanfattning av klassifikationen samt vilka metoder som är användbara för att påvisa de olika kategorierna av betalaktamaser redovisas i Tabell 1.

I Tabell 2 redovisas de valmöjligheter för kategorisering som kommer att finnas i SmiNet2.

Tabell 1. Ny definition av ESBL.

ESBL-kategori	Karakteriseras genom	Exempel på betalaktamaser som ingår
ESBL _A	Hämning med klavulansyra	CTX-M, TEM- och SHV-varianter
ESBL _M	Hämning med kloxacillin följt av genetisk verifiering	Plasmidmedierad AmpC (vanligaste variant: CMY)
ESBL _{CARBA}	Hämning med borsyra (KPC) eller EDTA (metallobetalaktamaser)	KPC Metallobetalaktamaser (ffa. VIM och IMP)

Socialstyrelsens rekommendationer för falldefinitioner vid anmälan enligt smittskyddslagen

I faktarutan nedan redovisas kriterierna för ESBL-producerande *Enterobacteriaceae* ur ”Socialstyrelsens rekommendation för falldefinition vid anmälan enligt smittskyddslagen”

(Artikelnr 2008-130-11 Publicerad www.socialstyrelsen.se juni, 2008).

ESBL-producerande *Enterobacteriaceae*

Endast anmälan från laboratorium

Misstänkt fall Inte aktuellt

Bekräftat fall Ett laboratorieverifierat fall

Laboratoriekriterier för diagnos

– Fenotypiskt påvisad resistens mot cefalosporiner med utvidgat spektrum hos bakterier tillhörande familjen *Enterobacteriaceae*

och

– Påvisande av ESBL-produktion och/eller gen för betalaktamas av ESBL-typ

Socialstyrelsen definierar i sin falldefinition inte begreppet ”ESBL” utan detta begrepp måste anses som vedertaget enligt nationell och internationell litteratur. I och med att Smittskyddsinstitutets och Svenska Läkaresällskapets referensgrupp i antibiotikafrågor nu står bakom en ny definition bör den gälla även i detta sammanhang.

Implikationer för rapportering i SmiNet2

Laboratorier som redan idag har metodik uppsatt för identifiering av ESBL enligt den nya definitionen uppmanas att omgående påbörja rapportering av dessa i SmiNet2. Senast 1/1 2010 ombeds alla laboratorier att ha metodik uppsatt för identifiering och rapportering av ESBL enligt den nya definitionen. Från februari 2010 (preliminärt) kommer det finnas struktur för att differentiera rapporten i de olika ESBL-kategorierna i SmiNet2. Laboratorierna ombeds att vid rapportering markera vilken kategori av ESBL det rör sig om (ESBL_A, ESBL_M eller ESBL_{CARBA}). För de som utfört genotypisk undersökning kommer även resultatet av denna karakterisering kunna rapporteras (Tabell 2). Fram till dess att rapporteringsblanketten i SmiNet2 är uppdaterad ombedes laboratorierna att manuellt notera i fritextfältet ”Kommentar analysresultat” vilken kategori av ESBL anmälan gäller.

Tabell 2. Kategorisering av ESBL i SmiNet2.

ESBL _A	CTX-M	
	TEM-ESBL	
	SHV-ESBL	
	Övriga	
	Genotypning ej utförd	
ESBL _M	Plasmidmedierad AmpC	CMY
		Övriga
	Övriga	
ESBL _{CARBA}	MBL	IMP
		VIM
		Genotypning ej utförd
		Övriga
	KPC	KPC-2
		KPC-3
		Övriga
		Genotypning ej utförd
	Övriga	

För Smittskyddsinstitutet och Strama 09-04-09

Christian G. Giske
Karin Tegmark-Wisell
Johan Struwe

Referenser

1. ESBL-resistens hos tarmbakterier. Förslag till åtgärdsprogram. Strama. December 2007
2. Giske CG, Sundsfjord AS, Kahlmeter G, Woodford N, Nordmann P, Paterson DL, Cantón R, Walsh TR. Redefining extended-spectrum β -lactamases: balancing science and clinical need. *J Antimicrob Chemother.* 2009 Jan;63(1):1-4
3. 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*



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