

ESBL_{CARBA} kan bli ett problem i svensk sjukvård



CHRISTIAN G GISKE, docent, överläkare, klinisk mikrobiologi, MTC, Karolinska institutet christian.giske@karolinska.se



MATS KALIN, professor, infektionskliniken; båda Karolinska universitetssjukhuset, Stockholm

Det första bekräftade fallet av karbapenemresistens i Sverige observerades redan 2005 [1] hos *Klebsiella pneumoniae*, som (tillsammans med *Escherichia coli*) är den kliniskt mest betydelsefulla tarmbakterien. Därefter har mer än 50 isolat av flera arter av karbapenemresistenta tarmbakterier påvisats i Sverige [2]. Endast vid ett tillfälle har de isolerats i blod [1]. Som jämförelse isolerades >7000 fall av cefalosporinresistenta tarmbakterier under 2012, varav 4 procent av isolaten kom från positiva blododlingar [2].

Resistensmekanismen för karbapenemresistenta tarmbakterier är en specialvariant av ESBL (extended-spectrum beta-lactamases) [2]. Bakterierna producerar enzymer som kan bryta ned även karbapenemer. Enzymerna har förmåga att bryta ner i princip samtliga betalaktamantibiotika. De kallas ESBL_{CARBA} [3]; till denna grupp hör enzymet NDM, som beskrivs av Oskar Ljungquist et al i en fallbeskrivning i detta nummer av Läkartidningen.

Infektioner orsakade av ESBL_{CARBA}-bildande tarmbakterier är mycket svårbehandlade. I de flesta svenska fall har man dock påvisat endast bärarskap, vilket kan vara långvarigt men inte behöver resultera i infektion [2]. Det finns dock en risk att asymtomatiska bärare överför resistenta bakterier till andra, tex immunförsvagade, som kan utveckla infektion. Tarmbakterier med ESBL_{CARBA} ska, liksom andra tarmbakterier, behandlas endast då de ger klinisk infektion.

Det aktuella fallet är det första exemplet i Sverige av klinisk infektion i blodbanan av ESBL_{CARBA}-bildande *E coli*. Patienten svarade på kombinationsbehandling av tigeicyklin och kolistin. Publicerade uppgifter om behandling av infektioner med dessa bakterier talar för kombinationsbehandling där kolistin bör ingå [2, 4-7]. Tigeicyklin kan vara ett alternativ, men hos *Klebsiella* ses ofta resistens

mot medlet. Som regel används en kombination av kolistin och karbapenemer, oftast meropenem. Man bör välja högdos av både kolistin och meropenem för att optimera behandling och undvika ytterligare resistensutveckling [2].

Ljungquist et al påpekar att resor till länder med hög prevalens av ESBL_{CARBA} är en viktig riskfaktor för bärarskap av resistenta bakterier i tarmfloran; främst tarmbakterier med vanliga ESBL-enzym [2] men högst sannolikt även ESBL_{CARBA}-bildande tarmbakterier. Smittan sker sannolikt genom kontaminerade födoämnen och leder oftast inte till symptom men till potentiellt långvarigt bärarskap.

För att upptäcka bärarskap i tarmen behövs känslig odlingsmetodik [2]. Resistensmekanismen måste verifieras med antibiotikalappar med och utan betalaktamashämmare för att avgöra vilken kategori av betalaktamas bakterieisolatet har. Det är viktigt att det görs snabbt och kommuniceras skyndsamt till vårdavdelning, som i sin tur kan initiera specifika åtgärder som vård på enkelrum, avdelad personal och smittspårning av patienter som vårdats på samma avdelning som indexfallet [2].

Det är svårt att avgöra hur patienten i det aktuella fallet smittades. Eftersom bärarskap kan vara långvarigt, är det möjligt att patienten smittats flera månader tillbaka i tiden. I artikeln nämns att en anhörig varit i Vietnam under det föregående året; dock verkar man inte ha undersökt om anhöriga bar på samma typ av resistenta tarmbakterier.

Förekomsten av resistenta tarmbakterier är mycket hög i många delar av världen, och det är troligt att problemet med förvärv vid utlandsresor ökar. Vi kan inte se fram emot något betydande tillskott av nya effektiva antibiotika, även om några nya betalaktamashämmare och en ny aminoglykosid sannolikt snart kommer till användning [8, 9].

Infektionerna måste därför behandlas med de preparat vi har tillgång till i dag. Det innebär ofta en kombination av mer eller mindre problematiska preparat, inkluderande främst kolistin, där vi har begränsad erfarenhet av dosering och förväntad effekt; biverkningsprofilen är också ofta mindre gynnsam.

Studier om hur man skyddar sig mot extremt resistenta tarmbakterier saknas, men sannolikt är det som med an-

nan tarmsmitta. Försiktighet vid intag av lokala födoämnen inklusive sallad, vatten och isbitar samt god hygien rekommenderas. Smitta inom familjer förekommer, men det är viktigt att betona att patienter med bärarskap av resistenta tarmbakterier bör leva som vanligt.

Vad vi för övrigt kan göra för att reducera den prevalensökning som är oundviklig är inte helt klart. Klok, restriktiv användning av antibiotika har troligen betydelse [10]. Goda hygienrutiner och möjligheter att tillämpa sådana, dvs tillräckligt med vårdplatser och personal, minskar också risk för spridning. Att arbeta för detta är troligen mer lönsamt på sikt än att av ekonomiska skäl reducera vårdplatser och personal så att god vård försvåras.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

■ SAMMANFATTAT

ESBL_{CARBA} är en anmälningspliktig resistensmekanism hos tarmbakterier, vilken orsakar resistens mot de flesta penicilliner, cefalosporiner och karbapenemer.

Kombinationsbehandling med kolistin och karbapenemer är normalt indicerad vid kliniska infektioner.

Ett nationellt kunskapsunderlag sammanfattar diagnostik, vårdhygien och behandling.

REFERENSER

- Samuelsen Ø, Toleman MA, Hasseltvedt V, et al. Molecular characterization of VIM-producing *Klebsiella pneumoniae* from Scandinavia reveals genetic relatedness with international clonal complexes encoding transferable multidrug resistance. *Clin Microbiol Infect*. 2011;17(12):1811-6.
- Smittskyddsinstitutet (Giske CG, red). ESBL-producerande tarmbakterier. Kunskapsunderlag med förslag till handläggning för att begränsa spridningen av Enterobacteriaceae med ESBL. Stockholm: Smittskyddsinstitutet; 2013.
- Giske CG, Sundsfjord AS, Kahlmeter G, et al. Redefining extended-spectrum beta-lactamases: balancing science and clinical need. *J Antimicrob Chemother*. 2009;63(1):1-4.
- Zarkotou O, Pournaras S, Tselioti P, et al. Predictors of mortality in patients with bloodstream infections caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* and impact of appropriate antimicrobial treatment. *Clin Microbiol Infect*. 2011;17(12):1798-803.
- Qureshi ZA, Paterson DL, Potoski BA, et al. Treatment outcome of bacteremia due to KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: superiority of combination antimicrobial regimens. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56(4):2108-13.
- Michalopoulos A, Virtzili S, Rafailidis P, et al.

■ KLINIK & VETENSKAP KOMMENTAR

Intravenous fosfomycin for the treatment of nosocomial infections caused by carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in critically ill patients: a prospective evaluation. *Clin Microbiol Infect.* 2010;16(2):184-6.

7. Daikos GL, Markogiannakis A. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*: (when) might we still consider treating with carbapenems? *Clin Microbiol Infect.* 2011;17(8):1135-41.
8. Lucasti C, Popescu I, Ramesh MK, et al. Comparative study of the efficacy and safety of ceftazidime/avibactam plus metronidazole versus meropenem in the treatment of complicated intra-abdominal infections in hospitalized adults: results of a randomized, double-blind, Phase II trial. *J Antimicrob Chemother.* 2013;68(5):1183-92.
9. Zhanel GG, Lawson CD, Zelenitsky S, et al. Comparison of the next-generation aminoglycoside plazomicin to gentamicin, tobramycin and amikacin. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2012;10(4):459-73.
10. Bartlett JG, Gilbert DN, Spellberg B. Seven ways to preserve the miracle of antibiotics. *Clin Infect Dis.* 2013;56(10):1445-50.