

Multicenterstudie visar oroande resultat

HÖG ANTIBIOTIKARESISTENS INOM SVENSK INTENSIVVÅRD

Gramnegativa bakterier isolerade från patienter på svenska intensivvårdsavdelningar är i stor utsträckning resistenta mot cefuroxim, vilket är ett av våra mest använda intravenösa antibiotika. Detta visar en multicenterstudie som utförts under 1994–1995 vid intensivvårdsavdelningar på tio svenska sjukhus. Studien visar också en relativt hög frekvens av resistens mot cefotaxim, ceftriaxon, piperacillin och piperacillin/tazobaktam hos gramnegativa bakterier. Empirisk monoterapi med dessa preparat kan därför inte rekommenderas vid svåra intensivvårdsförvärvade gramnegativa infektioner.

Enligt en nyligen publicerad europeisk studie drabbas mer än 20 procent av alla intensivvårdspatienter av en infektion under sin vistelse på intensivvårdsavdelningar [1]. De sjukhusförvärvade infektionerna är 5–10 gånger vanligare hos intensivvårdspatienter än hos patienter på vanliga vårdavdelningar [2–3]. Flertalet av de epidemier med antibiotikaresistenta bakterier som bryter ut på sjukhus har sitt ursprung från intensivvårdsavdelningar [3–7]. Den stora antibiotikaanvändningen inom intensivvården är en orsak till dessa epidemier som kan ge upphov till spridning av antibio-

tikaresistenta bakterier på sjukhus och ut i samhället.

Tidigare svenska studier av antibiotikaresistens hos sjukhusbakterier har varit inriktade på blodisolat, och dessa studier har endast rapporterat låg frekvens antibiotikaresistens [8–12]. Vi har dock sett en snabb resistensutveckling hos *Enterobacter*-species och *Enterococcus*-species på intensivvårdsavdelningar vid ett svenskt universitetssjukhus [13].

Studiedesign

Multicenterstudien genomfördes i samarbete med den s k Svenska IVA-studiegruppen: J-E Brorson, Uddevalla; B Claesson, Skövde; H Fritz och T Ripa, Halmstad; H Jörbeck, Danderyd; A Kärmell, Huddinge; P Larsson, Göteborg; A Lövestad, Eskilstuna; A-S Malmberg, Huddinge; J Rydberg, Helsingborg; M Rylander Stockholm.Utförlligare originaldata från studien har tidigare publicerats [14].

Känslighetsbestämning utfördes på gramnegativa isolat från patienter som vårdats under augusti 1994 till och med juni 1995 på intensivvårdsavdelningar vid tio sjukhus i Sverige. Totalt insamlades 759 konsekutiva gramnegativa bakterieisolat från 347 patienter. Sammanlagt 502 av dessa isolat var initiala isolat och 257 var upprepade isolat av samma species från samma patient. De upprepade isolaten inkluderades ej i analysen av antibiotikaresistens, utom i en jämförelse mellan de initiala isolaten och de initiala och upprepade isolaten (Figur 1).

Fördelningen av antalet initiala isolat var: *Escherichia coli* (128), *Klebsiella*-species (70), *Enterobacter*-species (68), *Pseudomonas aeruginosa* (59), *Haemophilus*-species (39), *Proteus*-species (31) *Stenotrophomonas maltophilia* (28), *Citrobacter*-species (21), *Acinetobacter*-species (16), *Pseudomonas*-species (12), *Serratia*-species (9), *Morganella morganii* (7) som tillsammans utgjorde 97 procent av alla isolat.

Känslighetsbestämning

Minsta hämmande koncentration (MIC) bestämdes med s k E-test [15–17]. Resistenta stammar definierades

utifrån de av Referensgruppen för antibiotikafrågor (RAF) fastställda brytpunkterna [18]. Ett försök att upptäcka s k »extended spectrum betalactamas» (ES β L) hos *E coli* och *Klebsiella*-species gjordes genom att använda två E-testremsor: en med ceftazidim och en med ceftazidim i kombination med klavulansyra. Isolat med en minskning av MIC för ceftazidim i närvaro av klavulansyra med ≥ 8 gånger definierades som ES β L [19].

Gramnegativa isolat

Följande frekvens av antibiotikaresistens sågs hos de initiala isolaten: ceftazidim 6,8 procent, cefotaxim 14,9, ceftriaxon 18,5, cefuroxim 44,1, ciprofloxacin 4,2, gentamicin 5,8, imipenem 8,6, piperacillin 20,2, piperacillin/tazobactam 12,9, tobramycin 5,8, och trimetoprim-sulfa 17,8 procent.

Frekvensen resistens ökade endast marginellt när de upprepade isolaten inkluderades (Figur 1).

P aeruginosa och *S maltophilia* utgjorde 17 procent av alla gramnegativa isolat. Dessa species hade en naturligt nedsatt känslighet för flera av de undersökta antibiotika (t ex cefotaxim och ceftriaxon). Detta påverkade naturligtvis den totala frekvensen av resistens hos alla gramnegativa isolat för dessa preparat, som dock fortfarande kan vara fullgoda behandlingsalternativ vid infektioner orsakade av andra species. T ex var 99 procent av alla *E coli* känsliga för cefotaxim respektive ceftriaxon, vilka båda lämpar sig för behandling av *E coli*-infektioner på intensivvårdsavdelning.

Risken för kolonisering och infektion med multiresistenta bakterier ökar ju längre tid patienten vårdats på intensivvårdsavdelningen. Därför är ovanstående resistensfrekvenser lägre vid samhällsförvärvade infektioner än vid sent intensivvårdsförvärvade infektioner, vilket också bör påverka valet av antibiotika.

Escherichia coli och *Klebsiella*-species

Omkring 17 procent av både *E coli* och *Klebsiella*-species var i denna studie resistenta mot cefuroxim (Figur 1).

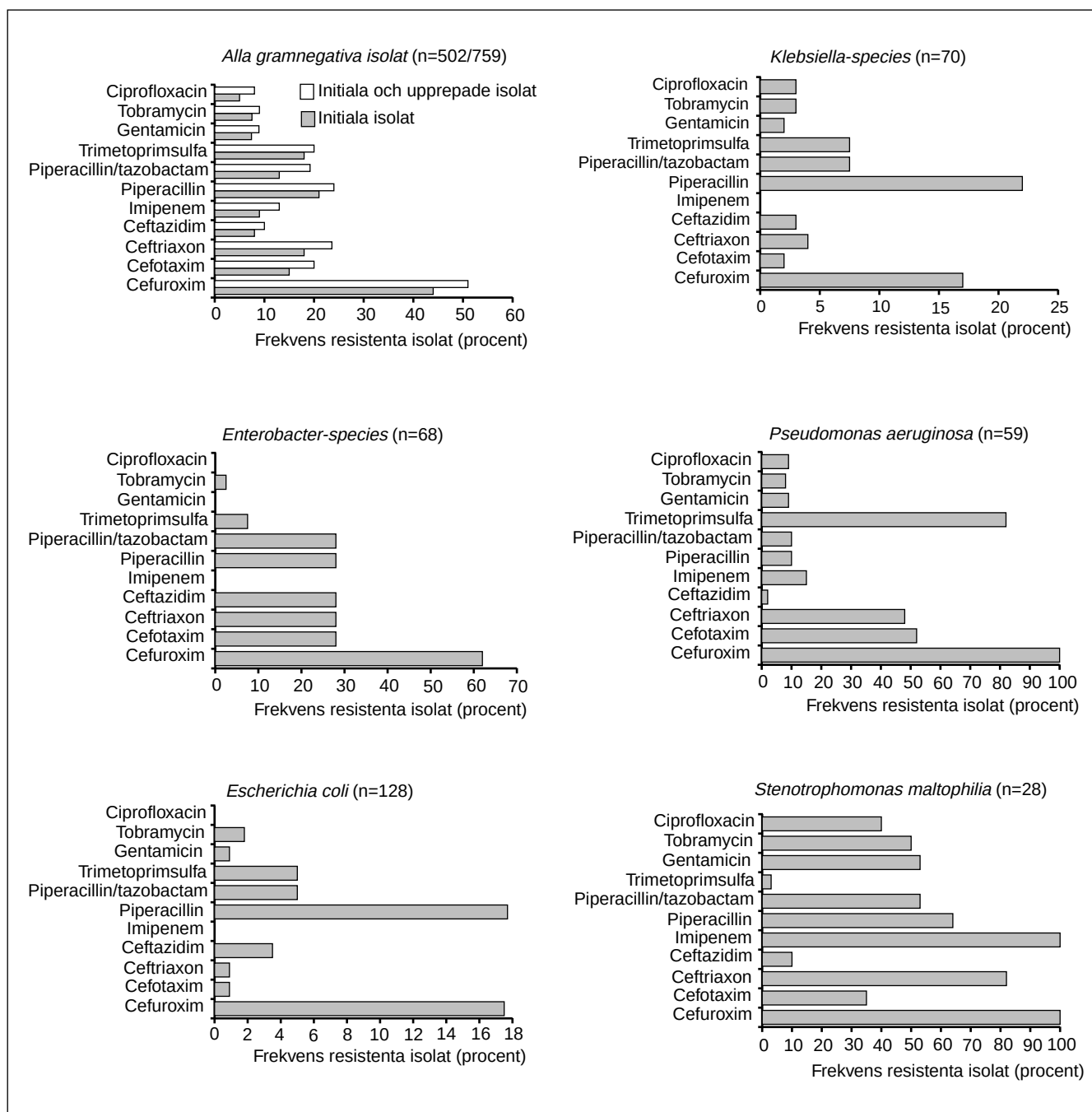
Författare

HÅKAN HANBERGER

med dr, specialläkare, infektionskliniken, Universitetssjukhuset, Linköping. Vid tidpunkten för studien hade han postdocstipendium från Svenska sällskapet för medicinsk forskning

LENNART E NILSSON

docent, universitetslektor, antibiotikaansvarig vid kliniskt mikrobiologiska laboratoriet, Universitetssjukhuset, Linköping.



Figur 1. Frekvensen antibiotikaresistens för alla initiala gramnegativa isolat och alla initiala och upprepade gramnegativa isolat samt frekvensen antibiotikaresistens hos initiala isolat av *Escherichia coli*, *Klebsiella-species*, *Enterobacter-species*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*.

I olika utländska studier av intensivvårdsisolat har hög frekvens ceftazidimresistens hos *Klebsiella-species* rapporterats: 16 procent i Frankrike, 11 i London, 20 i Chicago och 50 procent i Bangkok, men denna resistens har ansetts ovanlig i Skandinavien [20]. I vår studie hade dock 4/70 (6 procent) av *Klebsiella*-isolaten nedsatt känslighet för ceftazidim (Figur 1, 2). Orsaken till denna ceftazidimresistens är sannolikt s.k. »extended spectrum betalaktamases» (ESBL) som inaktiverar alla penicilliner och de flesta cefalosporiner men som regel ej karbapenemer.

Att dessa isolat förekommer på svenska intensivvårdsavdelningar är naturligtvis oroande, eftersom de

snabbt kan spridas vid oförändrat hög förbrukning av cefalosporiner. Cefotaxim och ceftriaxon är mer stabila mot ESBL, men behandling med dessa preparat kan misslyckas vid höga bakterietal [20]. De behandlingsalternativ som finns vid ESBL-producerande *E. coli* eller *Klebsiella-species* är karbapenemer, aminoglykosider, ciprofloxacin eller piperacillin/tazobactam där dock betalaktamasinhibitorn kan vara otillräcklig för att inhibera hög betalaktamasproduktion [20-21].

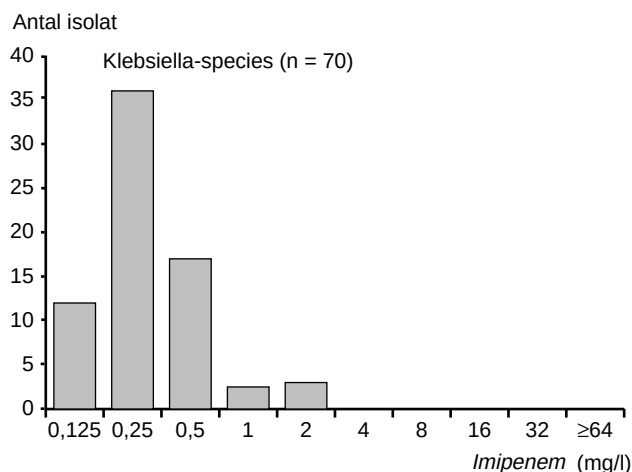
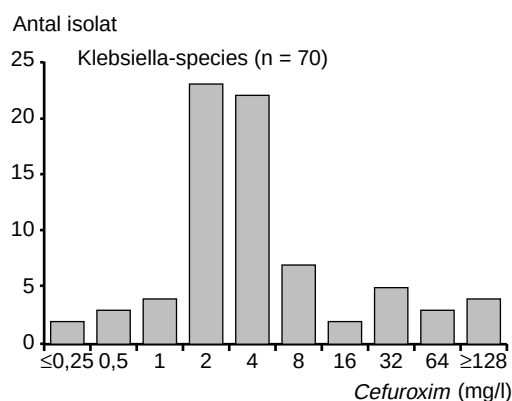
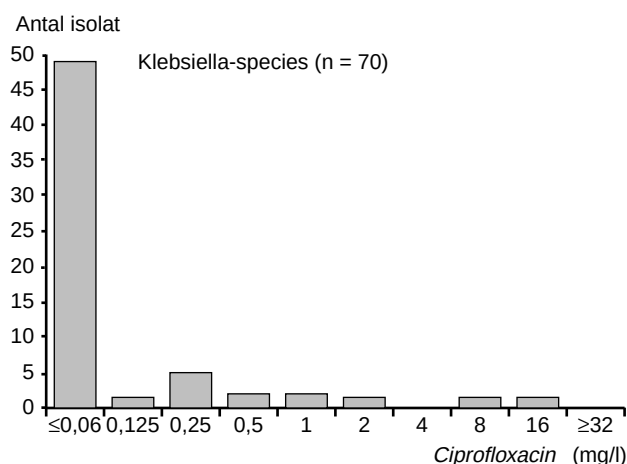
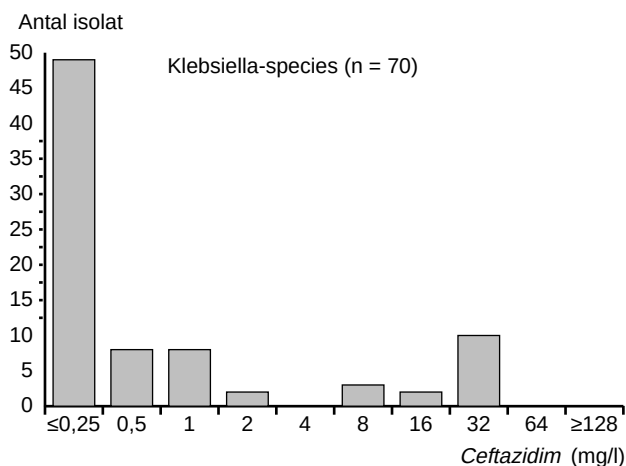
Enterobacter-species

Andelen resistent enterobakter var 26,5 procent för ceftazidim, cefotaxim, ceftriaxon, piperacillin och piperacillin/tazobactam och 61,8 procent för ce-

furoxim (Figur 1). Denna resistens beror troligen på selektion av *Enterobacter-species* med höggradig klass-1-betalaktamasproduktion, vilket ger resistens mot andra generationens (cefuroxim) och tredje generationens cefalosporiner (cefotaxim, ceftriaxon, ceftazidim) [21-24]. Behandling med tredje generationens cefalosporin ökar risken för *Enterobacter*-bakteremi med dödlig utgång [25]. Inga isolat med En-

ANNONS

ANNONS



terobacter-species var i vår studie resistent mot imipenem, gentamicin eller ciprofloxacin (Figur 1).

Pseudomonas aeruginosa

Andelen resistent *P. aeruginosa* var 1,7 procent för ceftazidim, 6,8 för ciprofloxacin och 6,8 för gentamicin, 8,5 för piperacillin och 8,5 för piperacillin/tazobaktam, 13,8 för imipenem och 5,1 procent för tobramycin (Figur 1). Betalaktamasinhibitorn tazobaktam i piperacillin/tazobaktam kan inte inaktivera de klass-1-betalaktamaser som produceras av *P. aeruginosa* och Enterobacter-species (Figur 1).

Stenotrophomonas maltophilia

Multiresistent *S. maltophilia* är ett problem framför allt hos immunsupprimerade cancerpatienter och transplantationspatienter [26]. Riskanalyser har visat att respiratorbehandlade intensivvårdspatienter som får antibiotika, främst karbapenemer, löper ökad risk för kolonisering/infektion med *S. maltophilia* [26]. Det bästa behandlingsalternativet av *S. maltophilia*-infektioner är trimetoprim-sulfa.

Universitetssjukhus och länssjukhus

Andelen resistent gramnegativa isolat var något större på universitetssjukhusens intensivvårdsavdelningar än på länssjukhusens intensivvårdsavdelningar. Detta beror troligen på en högre antibiotikaförbrukning på universitetssjukhusens intensivvårdsavdelningar på grund av mer komplicerade fall med längre vårdtider.

Konklusion

Gramnegativa bakterier isolerade från patienter på svenska intensivvårdsavdelningar är i stor utsträckning resistent mot cefuroxim och i relativt stor utsträckning mot cefotaxim, ceftriaxon, piperacillin och piperacillin/tazobaktam. Empirisk monoterapi med dessa preparat innebär risk för terapiflyckande vid svåra intensivvårdsförvärvade gramnegativa infektioner där även *P. aeruginosa* skall täckas av den inleda terapin.

För att minska spridningen av multiresistent bakteriestammar på intensivvårdsavdelningar måste reservoar identifieras och de patienter som är koloniserade eller infekterade med dessa stammar isoleras. Den höga frekvensen av antibiotikaresistens på svenska in-

Figur 2. MIC-fördelning (minsta hämmande koncentration) för initiala isolat av *Klebsiella*-species och ceftazidim, ciprofloxacin, cefuroxim och imipenem.

tensivvårdsavdelningar innebär också att antibiotikapolitik samt resistensläge bör övervakas kontinuerligt så att suboptimal antibiotikaanvändning kan förhindras.

*

Docent Barbro Olsson-Liljequist vid Smittskyddsinstitutet i Stockholm har givit värdefulla synpunkter på studien. Studien har delfinansierats av Svenska sällskapet för medicinsk forskning, Tore Nilsons stiftelse, Östergötlands läns landsting och MSD.

Referenser

1. Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, Bruining HA, White J, Nicolas-Chanoin MH. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe: Results of the European prevalence of infection in intensive care (EPIC) study. *JAMA* 1995; 274: 639-44.
8. Dornbusch K, Bengtsson S, Brorsson JE, Fritz H, Henning C, Kronvall G et al. Susceptibility to betalactam antibiotics and gentamicin of gram-negative bacilli isolated from hospitalized patients: a Swedish multicenter study. *Scand J Infect Dis* 1988; 20: 641-7.
9. Dornbusch K and the European study group on antibiotic resistance. Resistance to betalactam antibiotics and ciprofloxacin in gram-negative bacilli and staphylococci isolated from blood: a European collaborative study. *J Antimicrob Chemother* 1990; 26: 269-78.
12. Walder M, Karlsson E, Nilsson B. Sensitivity of 880 blood culture isolates to 24 antibiotics. *Scand J Infect Dis* 1994; 26: 67-75.
13. Hanberger H, Nilsson LE. Ökad antibiotikaresistens hos tarmbakterier. *Läkartidningen* 1996; 93: 148-54.
14. Hanberger H, Nilsson LE and the Swedish study group. High frequency of antibiotic resistance among gram-negative isolates in intensive care units at ten Swedish hospitals. *Clinical Microbiol Infect* 1997; 3: 208-16.
15. Baquero F, Cantón R, Martínez-Beltrán J, Bolmström A. The E-test as an epidemiological tool. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1992; 15: 483-7.
19. Cormican MG, Marshall SA, Jones RN. Detection of extended-spectrum betalactamase (ESBL)-producing strains by the E-test ESBL screen. *J Clin Microbiol* 1996; 34: 1880-4.
20. Quinn JP. Clinical significance of extended-spectrum betalactamases. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994; 13(suppl 1): 39-42.
21. Livermore DM. Betalactamases in laboratory and clinical resistance. *Clin Microbiol Rev* 1995; 8: 557-84.
25. Chow J, Fine M, Shlaes D, Quinn J, Hooper D, Johnson M et al. Enterobacter bacteremia: clinical features and emergence of antibiotic resistance during therapy. *Ann Intern Med* 1991; 115: 585-90.

Fullständig referenslista kan rekvideras från med dr Håkan Hanberger, Infektionskliniken, Universitetssjukhuset, 581 85 Linköping.

KORTKLIPP

Meta-analys: kaliumtillskott sänker högt blodtryck

En meta-analys som omfattar 33 randomiserade kontrollerade undersökningar med tillsammans mer än 2 600 deltagare tyder på att lågt kaliumintag kan spela en viktig roll för uppkomsten av högt blodtryck.

Kaliumtillskott bör övervägas för att förebygga och behandla hypertoni, särskilt för dem som inte kan minska sitt intag av natrium, konkluderar forskarna som gjort analysen.

Enligt analysen kan kaliumtillskott sänka det systoliska blodtrycket med i genomsnitt 3,11 mm Hg och det diastoliska med 1,97 mm Hg.

JAMA 1997; 277: 1624-32.

Koständring sänkte högt blodtryck väsentligt

En inte alltför dramatisk ändring av kosten kan ge lika stor blodtryckssänkning som ett läkemedel vid lindrig hypertoni och också bidra till att förebygga sjukdomen. Den slutsatsen drar amerikanska forskare efter en studie på 459 vuxna med systoliskt blodtryck under 160 mm Hg och diastoliskt mellan 80 och 95 mm Hg (vid studiestarten var genomsnittet 131 respektive 85 mm Hg).

Studien pågick i endast elva veckor; man fick alltså ett mått på effekten av koständring, men studien ger ingen vägledning i den svåraste frågan: Hur får man hypertoniker att hålla fast vid det gynnsamma kostmönstret?

Studien inleddes med att deltagarna under tre veckor fick en kontrolldiet. Den innehöll inte mycket frukt och grönsaker, och mejeriprodukterna hade en för USA typisk fettprofil.

Under de följande åtta veckorna fick en grupp fortsätta med kontrolldieten, en grupp sattes på en kost som innehöll mycket frukt och grönsaker och en tredje grupp fick dessutom mejeriprodukter med lågt innehåll av fett och mättat fett (kombinationsdieten).

Den senare ledde till att det systoliska och diastoliska blodtrycket hamnade 5,5 respektive 3,0 mm Hg lägre än för kontrolldieten. Motsvarande för frukt- och grönsakskosten var 2,8 respektive 1,1 mm Hg.

För de 133 deltagare som hade hypertoni (minst 140 mm Hg systoliskt och 90 mm Hg diastoliskt) gav kombinationsdieten ännu kraftigare utslag: 11,4 respektive 5,5 mm Hg lägre tryck än i kontrollgruppen.

Forskarna bakom studien påpekar att

deltagarna hade stabil vikt under försöket, att natriumintaget var omkring 3 g per dag och att deras alkoholkonsumtion låg under två drinkar per dag.

N Engl J Med 1997; 336: 1117-24.

Svåra ögonsjukdomar orsakade av fågelspindlar

Fågelspindlar, tarantlar, har enligt en fallrapport blivit allt populärare som keldjur, men ofarliga är de inte. Det visar en redovisning av tre fall där spets- och hullingförsedda hår från fågelspindlar lett till inflammation och svårare ögonskador. Ågarna hade hanterat spindlarna utan handskar och troligen överfört de farliga håren när de gnuggat sig i ögonen.

I ett fall fick patienten försämrad synskärpa och förhöjt intraokulärt tryck. Två år efter insjuknandet behandlades patienten fortfarande med systemiska steroider och medel mot glaukom; vitrektomi och extraktion av katarakt övervägdes. Fallet orsakades av spindelarten *Grammastola cala*, en av de populäraste arterna, som ofta köps till barn.

BMJ 1997; 314: 1524-5.

Störfaktorer snedvrider studier av bröstimplantat

Silikonfyllda bröstimplantat har i debatten förknippats med ökad risk för olika sjukdomar, inklusive cancer. Epidemiologiska studier har antytt ett samband med bindvävssjukdom, och det är klarlagt att komplikationer är ganska vanliga efter ingreppet. I USA är detta en stor fråga, eftersom mellan 1 och 2 miljoner kvinnor har bröstimplantat.

En ny undersökning visar emellertid att kvinnor som har implantat enbart för att förstora bröstet skiljer sig på många andra sätt från kvinnor utan implantat; jämförande studier kan alltså snedvridas av många störfaktorer.

Studien, som jämförde 80 kvinnor som hade implantat med 3 490 kontroller, visar att kvinnor med bröstimplantat exempelvis använt mer alkohol än kontrollerna, de var yngre vid sin första graviditet, hade haft fler sexuella partner och att dubbelt så många genomgått abort.

Det faktum att det finns störfaktorer säger emellertid ingenting om i vilken riktning resultaten av jämförande studier snedvrids; en störfaktor kan lika väl försvaga som förstärka ett eventuellt samband.

JAMA 1997; 277: 1612-7, 1643-4.

