

Multiresistenta bakterier kan bli allt större hot på svenska IVA

Kvalitetssäkrade hygienrutiner och komplikationsregistrering krävs nu



STEN M WALTHER, professor, överläkare, kirurgisk intensiv, akuttdivisjon, Ullevål universitetssjukhus, Oslo, Norge
s.m.walther@medisin.uio.no

CHRISTINA AGVALD-ÖHMAN, specialistläkare, anesthesi- och intensivvårdskliniken, Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge, Stockholm

HANS BLOMQVIST, docent, överläkare, anesthesi- och intensivvårdskliniken, Capio S:t Görans sjukhus, Stockholm

DOMINIQUE L MONNET, PhD,

farmaceut, afdeling for antibiotikaresistens og sygehushygiejne, Statens serum institut, Köpenhamn, Danmark

LENNART E NILSSON, professor, avdelningen för klinisk mikrobiologi, institutionen för molekylär och klinisk medicin, Hälso-universitetet, Linköping

HÅKAN HANBERGER, docent, överläkare, infektionskliniken, Universitetssjukhuset, Linköping

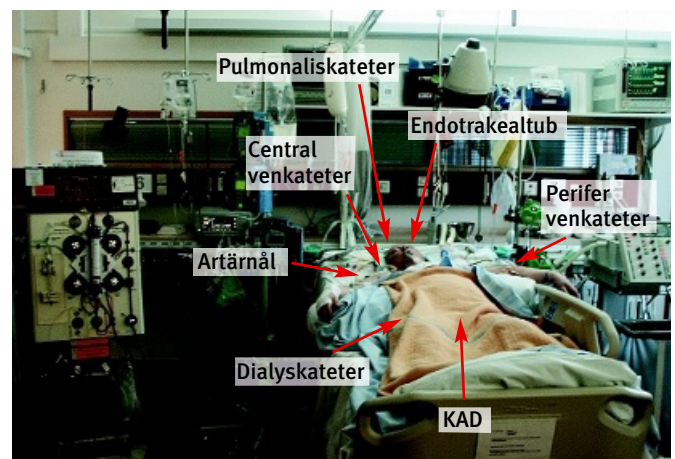
Intensivvårdsförvärvade infektioner orsakade av antibiotikaresistenta bakterier är ett stort problem i många länder och kan vara ett växande hot även för svenska intensivvårdspatienter. Trots att vi har ett betydligt gynnsammare läge än i andra länder, vet vi att antibiotikaresistensen hos vanliga bakterier ökar på svenska intensivvårdsavdelningar [1] och att det sker en »tyst« smittspridning av resistenta bakterier mellan patienter på intensivvårdsavdelningar [2, 3].

Intensivvården är en riskmiljö

På intensivvårdsavdelningar vårdas de sjukaste patienterna, ofta med svåra infektioner. Nedsatt immunförsvaret är vanligt förekommande hos intensivvårdspatienter, som därmed löper en hög risk för att bli koloniserade och infekterade med resistenta bakterier.

Risken för vårdrelaterade infektioner ökar på grund av interventioner som bryter kroppens naturliga barriärer, t ex endotrakeal intubation och kateterisering av urinvägar och blodbanor (Figur 1). Många kritiskt sjuka har feber, och det är problematiskt att skilja infektionsutlöst feber från feber av annan orsak.

Sammantaget leder detta till stor användning av antibiotika – i genomsnitt mer än 1 definierad dygnsdos (DDD) per patient och dygn [4]. Den höga antibiotikaförbrukningen innebär ökad risk för uppkomst av antibiotikaresistens (se nedan). Komplexa ställningstaganden hos de kritiskt sjuka kan lätt leda till suboptimalt antibiotikaval och icke-adekvat dosering samt onödigt lång behandling, vilket tillsammans ökar risken för resistensutveckling.



Figur 1. Tuber och katetrar som bryter kroppens naturliga barriärer är vanliga hos patienter som vårdas på intensivvårdsavdelning.

Intensivvårdsmiljön i övrigt med otillräckliga utrymmen mellan patienter, stor omsättning av patienter, underbemannning och akuta händelser kan även bidra till att basala hygienföreskrifter stundom åsidosätts, vilket ökar risken för spridning av resistenta bakterier.

Samband antibiotikakonsumtion – resistensutveckling

Evidens från tre olika typer av källor pekar på samband mellan antibiotikakonsumtion och resistens.

- För det första visar data på individnivå tidsmässiga samband mellan exponering för antibiotika och resistensutveckling. Ett sådant exempel är förekomst av multiresistenta *Pseudomonas aeruginosa* efter exponering för bredspektrumantibiotika [5].
- För det andra finns aggregerade data, som speglar antibiotikakonsumtionsmönster och förekomst av resistens i flera oberoende miljöer. Exempel på denna typ av samband är förekomst av fluorokinolonresistenta *Pseudomonas aeruginosa* och konsumtion av fluorokinoloner på sjukhus och i det omgivande samhället [6].
- Den tredje typen av data är konsumtions- och resistensdata från enskilda vårdmiljöer. Information av detta slag erbjuder möjlighet till tidsserieanalys, vilken kan avslöja samband mellan konsumtion och resistensutveckling [7].

MRSA – ett av de största hoten

Bland grampositiva bakterier är meticillin- och vankomycinresistens hos gula stafylokocker det största hotet. Djup infektion med dessa resistenta bakterier leder till stora terapeutiska pro-

SAMMANFATTAT

Intensivvårdsförvärvade infektioner orsakade av antibiotikaresistenta bakterier kan vara ett ökande problem.

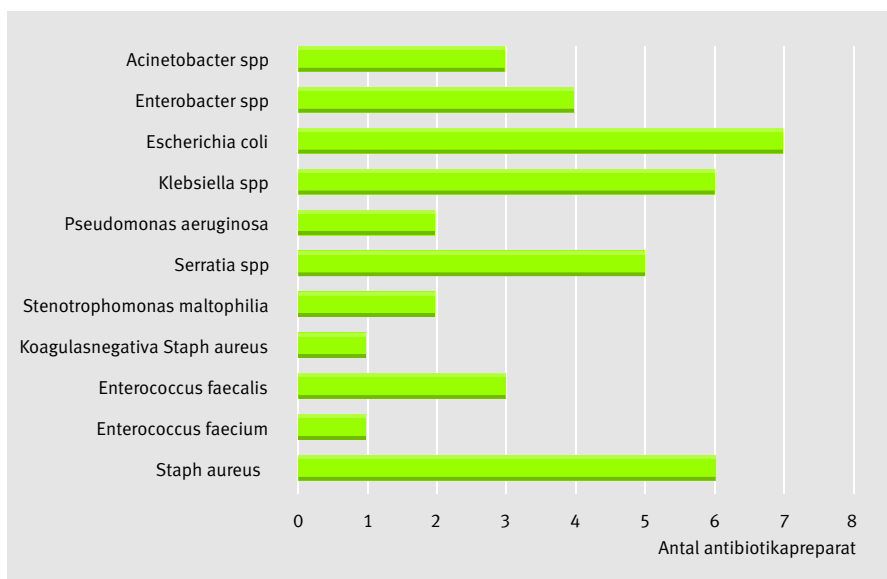
Det sker en »tyst« smittspridning av resistenta bakterier mellan patienter på intensivvårdsavdelningarna. Bidragande orsaker kan vara brist på isoleringsrum och för låg personaltäthet.

Hög förbrukning av antibiotika och olämpliga val av antibiotika kan bidra till uppkomst och selektion av resistenta bakterier.

Kontinuerlig kvalitetssäkring av hygienrutiner och uppföljning och återföring av information vad gäller antibiotikavård användning och antibiotikaresistens kan bidra till att den hotande utvecklingen hejdas.

Hög förbrukning av antibiotika och olämpliga val av antibiotika kan bidra till uppkomst och selektion av resistenta bakterier.

Hög förbrukning av antibiotika och olämpliga val av antibiotika kan bidra till uppkomst och selektion av resistenta bakterier.



Figur 2. Antal behandlingsalternativ per species där minst 90 procent av isolaten var känsliga för antibiotika i rutinbruk under åren 1999–2003. Data från Hanberger och medarbetare [16].

blem, förlängd vårdtid och omfattande obehag för den som drabbats. Invasiva infektioner med vankomycinresistenta enterokocker (*E faecalis* och *E faecium*) är också en terapeutisk utmaning.

Under det senaste året har vi sett en ökande förekomst av MRSA (meticillinresistenta *Staph aureus*) i svensk hälso- och sjukvård. Inom svensk intensivvård är problemen fortfarande relativt begränsade. Sammanställningar från IVA-STRAMA (Fakta 1) från åren 2001–2003 visar att antibiotikaval vid empirisk behandling av infektioner med *Staph aureus* och *E faecalis* är relativt okomplicerat, medan valmöjligheten vid infektion med *E faecium* är begränsad till vankomycin och linezolid (Figur 2).

Den huvudsakliga orsaken till ökade resistensproblem bland dessa grampositiva bakterier är spridning av resistenta kloner.

Bland gramnegativa bakterier finns de mest aktuella resistensproblemen hos *E coli*, *Klebsiella* och *Enterobacter*-arter samt *Pseudomonas aeruginosa*. Förekomsten av utvidgad beta-laktamresistens (ESBL – extended spectrum beta-lactamases) hos *E coli* och *Klebsiella*, baserad på resistens mot tredje generationens cefalosporiner, är fortfarande relativt låg inom svensk intensivvård (Figur 2), men en allmän ökning har skett i hela samhället under 2000-talet. Hos *Enterobacter*-arter och *Pseudomonas aeruginosa* har ökande resistensutveckling registrerats de senaste 10–20 åren, och det avspeglar sig genom att antalet behandlingsalternativ blivit begränsat (Figur 2).

Huvudsakliga orsaker till resistensproblem hos gramnegativa bakterier är en kombination av spridning av resistenta kloner och resistensutveckling under pågående behandling.

När multiresistenta bakterier upptäcks hos en patient som intensivvårdas bör det uppfattas som en avvikelse från normal vård och därför registreras som en avvikelse i Svenska intensivvårdsregistrets komplikationsregistrering (Fakta 1); detta kan ge en samlad bild av problemets omfattning inom svensk intensivvård.

Utveckling och spridning av resistenta bakterier kan minska

För att kunna minska utveckling och spridning av resistenta

bakterier är det huvudsakligen tre olika mekanismer som kan påverkas:

- Utveckling av resistens under pågående behandling
- Selektion och överväxt av redan resistenta bakterier
- Spridning av resistenta bakterier mellan patienter.

De metoder som prövats för att påverka de två första mekanismerna är likartade och relaterade till hur antibiotika används. Lokalt uppföljning och återföring av bakterieförekomst och resistensmönster kopplat till information om patienten (ålder, vikt, njurfunktion etc) tillsammans med datoriserat forskrivarstöd kan förbättra antibiotikaval och dosering, reducera uppkomst av resistens och begränsa antibiotikakostnaden [8].

Strikta behandlingsalternativ. Vid vissa typer av situationer kan strikta behandlingsalternativ leda till att problemen begränsas; t ex kan användning av cefepim

vid kinolonresistens och ESBL-produktion hos *Enterobacter*-arter leda till kraftig reduktion av resistenta stammar [9]. Vid endemisk förekomst av MRSA kan minskad användning av kinoloner leda till reduktion av meticillinresistenta stammar [10, 11].

Växelbruk av antibiotika (dvs att periodvis undvika användning av vissa klasser av antibiotika för att tillåta spontan minskning av resistens mot den exkluderade antibiotikaklassen) har föreslagits och prövats. Resultaten är tveitydiga och inte alltid positiva. Möjligen kan matematisk modellering av resistensutveckling bidra till ett bättre val mellan antibiotikatyper och användningsintervall [12].

Selektiv dekontaminering av mag-tarmkanalen. En principiellt annorlunda metod är att eliminera mag-tarmkanalens aeroba gramnegativa flora (selektiv dekontaminering av digestionskanalen, SDD). Detta görs vanligen med ett intravenöst cefalosporinpreparat samt tobramycin och polymyxin E, som ges peroralt till vissa riskpatienter med förväntad lång vårdtid på IVA. Trots att SDD innebär regelmässig användning

FAKTA 1. IVA-STRAMA – en bakgrund

IVA-STRAMA startade år 1999 med huvudsyftet att vara ett hjälpmedel för lokalt kvalitetsarbete vad gäller infektioner hos intensivvårdspatienter.

Inom projektets ram har ett nätverk etablerats för systematisk registrering av antibiotikapolitik, antibiotikaanvändning, antibiotikaresistens och vårdhygien på svenska intensivvårdsavdelningar.

Syftet är att använda dessa data för att optimera antibiotikaanvändningen och minska

uppkomst och spridning av antibiotikaresistenta bakterier.

Arbetet drevs initialt i samarbete mellan STRAMA (<http://www.strama.org>) och Smittskyddsinstitutet, men har sedan 2005 integrerats i den svenska intensivvårdens kvalitetsregister – Svenska intensivvårdsregistret (<http://www.icuregswe.org>), vars syfte är att följa och höja kvaliteten på svensk intensivvård inom utvalda, kontinuerligt uppföljda områden.

av antibiotika utan samtidig infektion kan det totala antibiotikabruket minska, sannolikt genom att förekomsten av gramnegativa nosokomiala infektioner minskar [13].

Metoden kan vara effektiv i en miljö med stor andel nosokomiala infektioner orsakade av gramnegativa bakterier. Metodens effektivitet i miljöer med hög förekomst av nosokomiala grampositiva infektioner, t ex MRSA och vankomycinresistenta enterokocker (VRE), har dock ifrågasatts.

Förekomst och betydelse av utveckling av resistens mot de antibiotika som ingår i SDD-regimen är också oklar.

Handhygien och kohortvård. En tredje princip för att minska utveckling och spridning av resistenta bakterier fokuserar på att förhindra spridning av bakterier mellan patienter. Noggrann handhygien är en av de viktigaste faktorerna för att minska smittspridning. I en nyligen publicerad undersökning från intensivvårdsavdelningen på Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge, Stockholm, togs odling från övre och nedre luftvägar hos 20 konsekutiva patienter som respiratorvårdats under 3 dygn. Genetisk typning av koagulasnegativa stafylokocker hos 17 av dessa patienter visade att 14 av dem varit inblandade i minst ett smittspridningstillfälle [2]. Liknande data avseende spridning av enterokocker har beskrivits från Universitetssjukhuset, Linköping [3].

Även om överföring av bakterier inte nödvändigtvis leder till infektion visar detta att det finns utrymme för förbättringar för att förhindra spridning av bakterier mellan patienter.

I en nyligen genomförd undersökning ifrågasattes värdet av kohortvård på intensivvårdsavdelning som en metod att förhindra spridning av MRSA [14]. Patienter inlagda på två brittiska intensivvårdsavdelningar randomiserades till konventionell vård eller till kohortvård (dvs patienterna vårdades, ibland skilda från övriga patienter, av en särskild personalgrupp) utan att man fann någon effekt på smittspridning. Tyvärr inleddes kohortvården först efter det att MRSA verifierats, dvs 36–48 timmar efter inläggning, en fördröjning som mycket väl kan ha förvillat resultatet.

För värdet av kohortvård pekar en aktuell longitudinell studie från fyra franska intensivvårdsavdelningar där all intensivvård bedrevs i enkelrum (12–18 rum per avdelning). Man påvisade en minskning från 7,0 procent till 2,8 procent av nytillkommen kolonisering med MRSA under en tidsperiod då man inför-

kvarts stående

■ FAKTA 2. Rekommendationer för svensk intensivvård

Monitorera

- Förekomst av ventilatorassocierade pneumonier, kateterrelaterade infektioner och oönskade multiresistenta mikrober. Utgå lämpligen från Svenska intensivvårdsregistrets komplikationsregistrering (http://www.icuregswe.org/XML50/Riktlinje_Reg_Komplikationer_IVA.pdf)
- Antibiotikaförbrukning

Vid avvikelser

Om hög eller ökande förekomst av nosokomiala infektioner, ökad antibiotikaförbrukning eller förekomst av bakteriell multiresistens

- Optimering av hygienrutiner och utbildning av all personal
- Optimering av antibiotikaval och dosering
- Förkorta antibiotikabehandlingstider, inför stoppdatum

de kohortvård i enkelrum kopplad till strikta hygienrutiner [15].

Rekommendationer för svensk intensivvård

Förekomst av infektionsrelaterade komplikationer och användning av antibiotika bör följas regelbundet (Fakta 2), och generella interventioner bör grundas på resultatet av denna monitorering.

Ytterligare studier bör avvaktas innan vi kan rekommendera selektiv dekontaminering av mag-tarmkanalen (SDD) som en användbar metod för utvalda riskpatienter i den svenska intensivvården.

På det lokala planet kan ett strukturerat samarbete mellan intensivvårdsläkare, infektionsspecialist, vårdhygienisk expertis, bakteriolog och apotekare bidra till kunskapsspridning som kan vara positiv för arbetet att förhindra uppkomst och spridning av bakteriell multiresistens.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

■ *Denna artikel bygger på ett sektionssymposium vid Läkaresällskapets riksstämma 2005.*

REFERENSER

- Hanberger H, Nilsson LE. Multi-centerstudie visar oroande resultat. Hög antibiotikaresistens inom svensk intensivvård. *Läkartidning*. 1997;94(25):2381-2, 2385-6.
- Agvald-Öhman C, Lund B, Edlund C. Multiresistant coagulase-negative staphylococci disseminate frequently between intubated patients in a multidisciplinary intensive care unit. *Crit Care*. 2004;8(1):R42-7.
- Hallgren A, Burman LG, Isaksson B, Olsson-Liljeqvist B, Nilsson LE, Saeedi B, et al. Rectal colonization and frequency of enterococcal cross-transmission among prolonged-stay patients in two Swedish intensive care units. *Scand J Infect Dis*. 2005;37(8):561-71.
- Walther SM, Erlandsson M, Burman LG, Cars O, Gill H, Hoffman M, et al. Antibiotic prescription practices, consumption and bacterial resistance in a cross section of Swedish intensive care units. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2002;46(9):1075-81.
- Aloush V, Navon-Venezia S, Seigman-Igra Y, Cabili S, Carmeli Y. Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: risk factors and clinical impact. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006;50(1):43-8.
- Polk RE, Johnson CK, McClish D, Wenzel RP, Edmond MB. Predicting hospital rates of fluoroquinolone-resistant *Pseudomonas aeruginosa* from fluoroquinolone use in US hospitals and their surrounding communities. *Clin Infect Dis*. 2004;39(4):497-503.
- Lopez-Lozano JM, Monnet DL, Yague A, Burgos A, Gonzalo N, Campillos P, et al. Modelling and forecasting antimicrobial resistance and its dynamic relationship to antimicrobial use: a time series analysis. *Int J Antimicrob Agents*. 2000;14(1):21-31.
- Pestotnik SL, Classen DC, Evans RS, Burke JP. Implementing antibiotic practice guidelines through computer-assisted decision support: clinical and financial outcomes. *Ann Intern Med*. 1996;124(10):884-90.
- Struelens MJ, Byl B, Vincent JL. Antibiotic policy: a tool for controlling resistance of hospital pathogens. *Clin Microbiol Infect*. 1999;5 Suppl 1:S19-S24.
- Monnet DL, MacKenzie FM, Lopez-Lozano JM, Beyaert A, Camacho M, Wilson R, et al. Antimicrobial drug use and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, Aberdeen, 1996-2000. *Emerg Infect Dis*. 2004;10(8):1432-41.
- Aubert G, Carricajo A, Vautrin AC, Guyomarc'h S, Fonsale N, Page D, et al. Impact of restricting fluoroquinolone prescription on bacterial resistance in an intensive care unit. *J Hosp Infect*. 2005;59(2):83-9.
- Bonten MJ. Infection in the intensive care unit: prevention strategies. *Curr Opin Infect Dis*. 2002;15(4):401-5.
- de Jonge E, Schultz MJ, Spanjaard L, Bossuyt PM, Vroom MB, Dankert J, et al. Effects of selective decontamination of digestive tract on mortality and acquisition of resistant bacteria in intensive care: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2003;362(9389):1011-6.
- Cepeda JA, Whitehouse T, Cooper B, Hails J, Jones K, Kwaku F, et al. Isolation of patients in single rooms or cohorts to reduce spread of MRSA in intensive-care units: prospective two-centre study. *Lancet*. 2005;365(9456):295-304.
- Lucet JC, Paoletti X, Lolom I, Paugam-Burtz C, Trouillet JL, Timsit JF, et al. Successful long-term program for controlling methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in intensive care units. *Intensive Care Med*. 2005;31(8):1051-7.
- Hanberger H, Erlandsson M, Burman LG, Cars O, Gill H, Lindgren S, et al. High antibiotic susceptibility among bacterial pathogens in Swedish ICUs. Report from a nation-wide surveillance program using TA90 as a novel index of susceptibility. *Scand J Infect Dis*. 2004;36(1):24-30.

halv stående

Det finns fler än 30 000 artiklar i Läkartidningens artikelarkiv.

Som medlem i Sveriges läkarförbund når du arkivet via vår webbplats www.lakartidningen.se

Utmanande
saklig

Läkartidningen