

ESBL – växande resistensproblem

Cefalosporiner inte längre självskrivna vid oklara infektioner



HELENA HALLGREN, ST-läkare,
infektionskliniken
helenahallgren@lthalland.se
INGEGERD GUSTAFSSON, fil dr,
mikrobiolog

TORVALD RIPA,
docent, verksamhetschef,
Klinisk mikrobiologi och
vårdhygien; samtliga vid
Länssjukhuset, Halmstad

Många bakterier har förmågan att producera betalaktamas, dvs enzymer som bryter ned penicilliner och cefalosporiner. ESBL står för extended-spectrum betalactamases och är en grupp betalaktamasenzymer med utvidgat spektrum, omfattande i stort sett samtliga penicilliner och cefalosporiner. Ett av sjukhusens mest använda antibiotika, cefuroxim, är således verkningslöst mot infektioner med ESBL-bildande bakterier. Vanligtvis är bakterien via andra samvarierande mekanismer resistent även mot ytterligare antibiotika, t ex kinoloner och aminoglykosider, vilket gör infektionen än mer svårbehandlad. Karbapenemer (imipenem eller meropenem) är ofta det enda behandlingsalternativet.

ESBL-produktion förekommer hos många olika gramnegativa bakterier men oftast hos *E coli* och *Klebsiella pneumoniae*, dvs bakterier som vanligen ger upphov till urinvägsinfektion och ibland sepsis. Resistensen är plasmidbunden och anses därmed ha stor spridningspotential.

Större bekymmer än MRSA

Multiresistenta gramnegativa bakterier riskerar att bli ett större bekymmer än MRSA (meticillinresistent *Staphylococcus aureus*). I Europa är ESBL-bildande bakterier ett ökande problem, och studier från Spanien har visat att ESBL-bildande *E coli* återfinns i den normala tarmfloran hos friska [1, 2]. I Sverige har utbrottet på Akademiska sjukhuset i Uppsala 2005–2006 med ESBL-bildande *Klebsiella* bidragit till ökad uppmärksamhet kring problemet. För att få till stånd en bättre nationell övervakning är infektion med ESBL-producerande bakterier sedan 1 februari 2007 en anmälningspliktig sjukdom. Anmälan utförs av de mikrobiologiska laboratorierna.

De patienter som insjuknar med en ESBL-bildande bakterie har troligen koloniserats i tarmen vid ett tidigare tillfälle. När den normala floran rubbas, t ex vid antibiotikabehandling, sker en selektion som gynnar bakterier med ESBL-produktion.

Det finns ett antal vedertagna riskfaktorer för att drabbas av infektion med ESBL-producerande bakterier. Viktigast är hög antibiotikaanvändning, särskilt med cefalosporiner, kinoloner och trimetoprim-sulfonamid. Ytterligare riskfaktorer är långa sjukhusvistelser, IVA-vård, invasiva ingrepp, användning av urinkateter, recidiverande urinvägsinfektioner, hög ålder och utlandsvistelse [3, 4].

I Halland har vi inte haft något utbrott eller någon ansamling av ESBL-positiva bakterier, däremot har vi sett en stadig ökning av antalet sporadiska fall under de senaste åren. Vi redovisar här en retrospektiv journalstudie av de 32 patienter i Halland som under 2006 diagnostiserades med en ESBL-bildande bakterie. Syftet med studien var att kartlägga spridningsvägar och riskfaktorer hos patienterna. Resultaten ger en bild av förekomsten av infektioner med ESBL-bärande bakterier i samhället, där kända riskfaktorer spelar in men där också en

viss andel »oskyldiga« patienter drabbas utan att spridningsvägen kunnat spåras.

METOD

Samtliga 32 journaler tillhörande de patienter som under 2006 diagnostiserades med en ESBL-stam granskades, främst med avseende på riskfaktorer. Journalgranskningen skedde efter etiskt godkännande av involverade chefläkare. ESBL-detektionen utfördes på mikrobiologiska laboratoriet i Halmstad med dubbeldisktest [5], där synergi mellan cefalosporiner och klavulansyra påvisas, och VITEK 2 Compact (bioMérieux), som är ett automatiserat typnings- och resistensbestämningssystem.

RESULTAT

Av de 32 halländska fallen utgör andelen kvinnor nästan 70 procent, vilket sannolikt återspeglar den högre förekomsten av urinvägsinfektion hos kvinnor. Drygt hälften av fallen är patienter 65 år eller äldre. Två tredjedelar härrör från öppenvården. *E coli* dominerar starkt som patogen och återfinns i 29 av fallen. Två fall utgörs av *Proteus mirabilis* och ett av *Klebsiella pneumoniae*. Bakterien påvisades i urinen i mer än 90 procent av fallen. Hos inte mindre än åtta patienter (25 procent) har bakterien gett upphov till invasiv infektion med positiv blododling, oftast med samtidig förekomst i urinen. Ett isolat härrör från sår.

Riskfaktorer hos patienterna

I inledningen nämndes ett antal vedertagna riskfaktorer för att drabbas av ESBL-bildande bakterier. Ditt hör hög antibiotikaanvändning, långa sjukhusvistelser, IVA-vård, invasiva ingrepp av olika slag, användning av urinkateter, hög ålder, utlandsvistelse och recidiverande urinvägsinfektioner. I vårt material förekom någon eller några kända riskfaktorer hos 88 procent av patienterna (Figur 1). Särskilt vanligt är föregående antibiotikabehandling eller sjukhusvård, ej inkluderande sjukhem eller särskilt boende. Enligt vissa studier är även diabetes en riskfaktor, men så tycks inte vara fallet i vårt material.

Tjugosex av 32 patienter, dvs 81 procent, har behandlats med antibiotika inom ett år före ESBL-diagnosen. En och samma

SAMMANFATTAT

Gramnegativa bakterier som producerar ESBL (extended-spectrum betalactamases) utgör ett växande resistensproblem både i Sverige och internationellt.

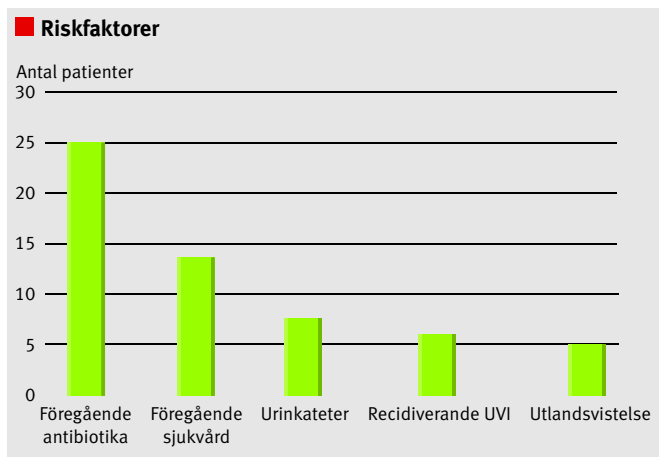
Tidigare betraktades ESBL främst som ett sjukhusbundet problem, men under de senaste åren har allt fler fall diagnostiserats i öppenvården.

Vi har studerat riskfaktorer hos de 32 patienter som under 2006 i Halland dia-

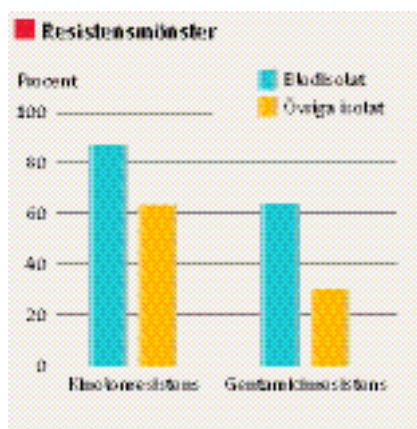
gnostiserades med en ESBL-bildande bakterie. Två tredjedelar av fallen kom från öppenvården.

Resultaten ger en bild av förekomsten av ESBL i samhället, där kända riskfaktorer spelar in men där också en viss andel »oskyldiga« patienter drabbas utan att spridningsvägen kan spåras.

Lämplig antibiotikabehandling diskuteras.



Figur 1. Antal patienter med kända riskfaktorer för infektion med ESBL-bildande bakterier. Med föregående menas i detta fall ett år före ESBL-påvisning.



Figur 2. Resistens mot kinolonpreparat och gentamicin hos ESBL-bildande bakterier från blod jämfört med övriga lokaler.

patient har kunnat få flera kurer från olika antibiotikagrupper. Av de antibiotikabehandlade patienterna har 66 procent fått något av de »riskantibiotika» som starkast associerats till ESBL-produktion, nämligen cefalosporiner, kinoloner och trimetoprim-sulfonamid. Patienterna med ESBL-bildande bakterier i blodet skiljer sig i stort inte från de övriga patienterna vad gäller riskfaktorer. Bland dessa patienter återfinns dock ingen som är yngre än 50 år. Tabell I sammanfattar riskfaktorerna hos de åtta patienterna med invasiv infektion.

Resistensmönster hos ESBL-isolaten

Resistensmönstret mellan bakterieisolaten varierar, framför allt vad gäller känslighet för kinoloner och aminoglykosider. Detta är att förvänta, då fallen har upptäckts som sporadiska, utan någon klonal spridning. Alla E coli är dock känsliga för nitrofurantoin, och samtliga isolat är känsliga för karbapenemer. De invasiva isolaten utmärker sig såtillvida att de i större utsträckning är resistenta mot aminoglykosider och kinoloner än övriga isolat (Figur 2).

DISKUSSION

Gramnegativa bakterier som producerar ESBL utgör ett växande problem både i Sverige och internationellt. När förekomsten av ESBL uppmärksammades på allvar i mitten av 1990-talet var det främst ett sjukhusbundet problem. I litteraturen finns ett stort antal nosokomiala utbrott beskrivna de senaste 20 åren [5]. Vanligen har det då rört sig om klonal ESBL-

TABELL I. Riskfaktorer hos patienter med positiv blododling med ESBL-bildande bakterier.

Kön	Ålder	Bakterie	Riskfaktorer
Kvinna	52	E coli	Recidiverande UVI. Nyligen kinolonbehandlad
Man	56	E coli	Föregående kinolonkur mot cystit
Man	64	E coli	Prostatism. Två föregående kinolonkurer
Kvinna	68	E coli	Inga kända riskfaktorer!
Man	71	E coli	Prostatism. Kinaresa två månader före insjuknandet
Man	75	Klebsiella pneumoniae	Pankreascancer. Pyelostomi. Nyligen fått trimetoprim-sulfonamid
Kvinna	75	E coli	Akut myeloid leukemi. Nyligen cefalosporinbehandlad
Kvinna	86	E coli	Brickerblåsa/urostomi efter tidigare »kronisk UVI«

spridning med Klebsiella på intensivvårdsavdelningar på olika sjukhus i Europa. De senaste åren har dock dessa infektioner tenderat att i allt större utsträckning drabba patienter i öppenvården [6], ofta som urinvägsinfektion med E coli.

Huvudsakligen patienter från öppenvården

Vårt material skiljer sig från de flesta rapporter om ESBL-producerande bakterier, då det beskriver en situation utan ansamling eller utbrott. Två tredjedelar av fallen kommer från öppenvården. Flertalet har någon känd riskfaktor för infektion med ESBL-bildande bakterier, vanligen föregående antibiotikabehandling eller sjukhusvård. Majoriteten av fallen är kvinnor, och hälften av patienterna är äldre än 65 år. Denna bild är väl överensstämmande med Smittskyddsinstitutets nationella sammanställning över ESBL-anmälningarna hittills under 2007. En typisk patient är en äldre kvinna med upprepade urinvägsinfektioner som nyligen behandlats med kinolon.

Hos en mindre andel patienter påvisades inga uppenbara riskfaktorer. Hur dessa patienters infektioner har uppstått är oklart. Utlandsresor till exempelvis Spanien eller Grekland, där ESBL är vanligt, medför en risk för kolonisering av tarmfloran. I ett senare skede finns en risk att den endogena tarmfloran ger upphov till klinisk infektion, t ex i form av urinvägsinfektion.

Bakteriespridning via födan är ytterligare en möjlighet, då ett antal studier har visat förekomst av ESBL-bildande E coli hos köttproducerande djur [7]. Än så länge har detta inte påvisats hos svenska djur, men en stor andel av de animaliska livsmedlen i våra butiker är importerade. Överföring via förtäring av utländska grönsaker bevattnade med kontaminerat vatten är också tänkbart.

Behandling och multiresistens

I Halland diagnostiserades 158 fall av E coli-sepsis under 2006. Inte mindre än 4,4 procent av dessa utgjordes av ESBL-bildande E coli. Om denna procentandel skulle stiga får man diskutera om cefalosporiner fortfarande är gångbara som första handsterapi vid gramnegativ urosepsis.

Nationella riktlinjer för behandling av ESBL-producerande bakterier saknas, men vi vill ändå framföra några synpunkter kring val av behandling. ESBL-bildande E coli är vanligen

känsliga för furadantin, varför detta preparat är lämpligt vid distal urinvägsinfektion hos kvinnor i öppenvården. Asymtomatisk bakteriuri ska inte behandlas. Vid mer komplicerade tillstånd, såsom invasiv infektion, är intravenös behandling med karbapenemer (imipenem och meropenem) oftast det enda alternativet. Även aminoglykosider (t ex gentamicin) liksom kinoloner kan utgöra effektiv behandling, beroende på resistensmönstret hos det aktuella isolatet.

För att motverka bakteriespridning bör, särskilt inom slutenvården, naturligtvis basala hygienrutiner följas: handsprit, patientbunden rock och handskar vid behov. Inneliggande patienter med ESBL-bildande bakterier i sår, kateterurin eller med diarré rekommenderas enkelrum.

Mycket tyder på att redan resistent bakterier i större utsträckning än andra accepterar främmande DNA och på så sätt utvecklar multiresistens. Det finns rapporter om ESBL-bildande bakterier som utvecklat resistens även mot karbapen-

mer [5], men det rör sig än så länge om enstaka fall. Vid sidan av karbapenemer kan nya antibiotika som tigecyklin och kolistin bli aktuella alternativ framöver.

KONKLUSION

Kommer vi att kunna fortsätta använda cefalosporiner som »husets vin« vid oklara samhällsförvärvade infektioner? I många länder där ESBL är utbredd är det inte så. I Sverige, där problemen med multiresistens hittills varit begränsade, ser vi nu hur incidensen av multiresistenta gramnegativa bakterier ökar. Fortsatt restriktivitet med antibiotika och ökad kunskap såväl bland allmänheten som i läkarkåren är avgörande för att våra befintliga antibiotika ska fortsatt ha effekt också i framtiden.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

REFERENSER

1. Mirelis B, Navarro F, Miro E, Mesa RJ, Coll P, Prats G. Community transmission of extended-spectrum beta-lactamase. *Emerg Infect Dis.* 2003;9(8):1024-5.
2. Valverde A, Coque TM, Sanchez-Moreno MP, Rollan A, Baquero F, Canton R. Dramatic increase in prevalence of fecal carriage of extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae during nonoutbreak situations in Spain. *J Clin Microbiol.* 2004;42(10):4769-75.
3. Pfaller MA, Segreti J. Overview of the epidemiological profile and laboratory detection of extended-spectrum betalactamases. *Clin Infect Dis.* 2006;42:S153-63.
4. Giamarellou H. Multidrug resistance in Gram-negative bacteria that produce extended-spectrum beta-lactamases (ESBLs). *Clin Microbiol Infect.* 2005;11 Suppl 4:1-16.
5. Paterson DL, Bonomo RA. Extended-spectrum beta-lactamases: a clinical update. *Clin Microbiol Rev.* 2005;18(4):657-86.
6. Pitout JD, Nordmann P, Laupland KB, Poirel L. Emergence of Enterobacteriaceae producing extended-spectrum beta-lactamases (ESBLs) in the community. *J Antimicrob Chemother.* 2005;56(1):52-9.
7. Livermore DM, Canton R, Gniadkowski M, Nordmann P, Rossolini GM, Arlet G, et al. CTX-M: changing the face of ESBLs in Europe. *J Antimicrob Chemother.* 2007;59(2):165-74.

halv liggande annons