



Folkhälsomyndigheten

ESBL-producerande tarmbakterier

Kunskapsunderlag med förslag till handläggning för
att begränsa spridningen av Enterobacteriaceae med ESBL



ESBL-producerande tarmbakterier

Kunskapsunderlag med förslag till handläggning för
att begränsa spridningen av Enterobacteriaceae med ESBL

Bindningar och jäv

För Folkhälsomyndighetens egna experter och sakkunniga som medverkat i rapporter bedöms eventuella intressekonflikter och jäv inom ramen för anställningsförhållandet.

När det gäller externa experter och sakkunniga som deltar i Folkhälsomyndighetens arbete med rapporter kräver myndigheten att de lämnar skriftliga jävsdeklarationer för potentiella intressekonflikter eller jäv. Sådana omständigheter kan föreligga om en expert t.ex. fått eller får ekonomisk ersättning från en aktör med intressen i utgången av den fråga som myndigheten behandlar eller om det finns ett tidigare eller pågående ställningstagande eller engagemang i den aktuella frågan på ett sådant sätt att det uppkommer misstanke om att opartiskheten inte kan upprätthållas.

Folkhälsomyndigheten tar därefter ställning till om det finns några omständigheter som skulle försvåra en objektiv värdering av det framtagna materialet och därmed inverka på myndighetens möjligheter att agera sakligt och opartiskt. Bedömningen kan mynna ut i att experten kan anlitas för uppdraget alternativt att myndigheten föreslår vissa åtgärder beträffande expertens engagemang eller att experten inte bedöms kunna delta i det aktuella arbetet.

De externa experter som medverkat i framtagandet av denna rapport har inför arbetet i enlighet med Folkhälsomyndighetens krav inlämnat deklaration av eventuella intressekonflikter och jäv. Folkhälsomyndigheten har därvid bedömt att omständigheter som skulle kunna äventyra myndighetens trovärdighet inte föreligger. Jävsdeklarationerna och eventuella kompletterande dokument utgör allmänna handlingar som normalt är offentliga. Handlingarna finns tillgängliga på Folkhälsomyndigheten.

Denna titel kan beställas från: Folkhälsomyndighetens beställningsservice
c/o Strömberg, 120 88 Stockholm. Fax: 08-779 96 67.

E-post: folkhalsomyndigheten@strd.se.

Den kan även laddas ner från: www.folkhalsomyndigheten.se/publicerat-material/.

Citera gärna Folkhälsomyndighetens texter, men glöm inte att uppge källan.

Bilder, fotografier och illustrationer är skyddade av upphovsrätten.

Det innebär att du måste ha upphovsmannens tillstånd att använda dem.

© Folkhälsomyndigheten, maj 2014.

Andra reviderade upplagan.

978-91-7603-178-0 pdf

978-91-7603-179-7 print

Förord

Den här rapporten gavs ut 2013 av Smittskyddsinstitutet, vars verksamhet övertogs 1 januari av Folkhälsomyndigheten. Rapporten sammanfattar den kunskap vi har i dag om detektion, epidemiologisk typning, vårdhygien och behandling vid infektioner med Enterobacteriaceae med ESBL, inklusive ESBL_{CARBA}. Enterobacteriaceae med ESBL är bakterier som bär på enzymer som gör dem resistenta mot antibiotikagruppen betalaktamer som är en av våra mest användbara antibiotikaklasser. ESBL är den form av antibiotikaresistens som ökar snabbast i Sverige. Enterobacteriaceae med ESBL_{CARBA} utgör ett särskilt problem, eftersom effektiv behandling i många fall saknas för infektioner orsakade av dessa bakterier.

Syftet med rapporten är att ge förslag till handläggning för diagnostik, behandling och vård av patienter som har infektioner orsakade av Enterobacteriaceae med ESBL eller som bär på bakterierna.

Rapporten är indelad i fyra huvuddelar, samt en kortare femte del som berör ESBL hos bakterier som inte tillhör familjen Enterobacteriaceae. I första delen ger vi en bakgrund och beskriver problemets omfattning. Den andra delen riktar sig främst till laboratoriepersonal. Här finns förslag till handläggning av diagnostik, screening och epidemiologisk typning. I den tredje delen tar vi upp olika antibiotikastrategier. Det handlar om hur risken att selektera fram ESBL-resistenta bakterier hos patienter kan minskas. Där ger vi också förslag på hur infektioner med ESBL-producerande bakterier kan behandlas. Denna del riktar sig i första hand till de läkare som behandlar patienter med infektioner orsakade av ESBL-producerande Enterobacteriaceae. I den fjärde delen redovisas vårdhygieniska åtgärder för att upptäcka fall och minska risken för smittspridning. Den är främst riktad till dem som arbetar med vårdhygienfrågor eller som vårdar patienter med ESBL-producerande Enterobacteriaceae. Kapitlen är tänkta att kunna läsas fristående, varför vissa upprepningar förekommer mellan kapitlen.

Redaktör för kunskapsunderlaget är Christian G. Giske. Bland de medverkande finns experter från smittskyddsenheter, mikrobiologiska laboratorier, infektionskliniker och vårdhygieniska enheter, Statens veterinärmedicinska anstalt, Livsmedelsverket och Smittskyddsinstitutet. Synpunkter på kunskapsunderlaget har genom ett remissförfarande inhämtats från Socialstyrelsen, Infektionsläkarföreningen, Smittskyddsläkarföreningen, Svensk förening för vårdhygien samt Föreningen för medicinsk mikrobiologi.

Anders Tegnell
Avdelningschef,
epidemiologi och utvärdering

Karin Tegmark Wisell
Avdelningschef,
mikrobiologi

Innehåll

Förord	5
Sammanfattning	8
Medverkande experter	11
Arbetsmetodik	12
Förkortningar	13
DEL 1. Bakgrund.....	15
Definition av ESBL	16
Aktuell epidemiologi i Sverige baserat på anmälningar enligt smittskyddslagen.....	19
Nationell resistenskaraktärisering av Enterobacteriaceae med ESBL	27
Enterobacteriaceae med ESBL hos djur och i livsmedel.....	32
Global spridning av Enterobacteriaceae med ESBL hos människor.....	36
Bärarskap av ESBL.....	38
Konsekvenser av ESBL	41
DEL 2. Laboriemetodik.....	43
Laboriemetodik för diagnostik av ESBL-producerande tarmbakterier	44
DEL 3. Vårdhygien	53
Riskfaktorer för att sprida och förvärva Enterobacteriaceae med ESBL	54
Handläggning av patienter med ESBL-producerande Enterobacteriaceae	59
Bemötande av patienter med bärarskap av ESBL-producerande tarmbakterier	67
DEL 4. Behandling	71
Antibiotikastrategier för att motverka selektion av ESBL på sjukhus	72
Förslag till behandling av infektioner orsakade av ESBL-producerande Enterobacteriaceae	84
DEL 5. ESBL _{CARBA} hos icke-fermentativa gramnegativa stavar.....	99
ESBL _{CARBA} hos icke-fermentativa gramnegativa stavar.....	100

Sammanfattning

Tarmbakterier som *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* och besläktade arter (Enterobacteriaceae) tillhör några av de vanligaste sjukdomsframkallande bakterierna. De orsakar bland annat urinvägsinfektioner, infektioner efter bukoperationer och blodförgiftning. Dessa bakterier har i ökande omfattning förvärvat ESBL-enzym (extended spectrum betalaktamaser) som gör dem resistenta mot penicilliner, cefalosporiner och i vissa fall karbapenemer. Samtidigt bär de ofta på resistens mot andra typer av antibiotika, vilket gör dem särskilt svårbehandlade. Det skapar stora problem, framför allt vid allvarliga infektioner.

ESBL-producerande tarmbakterier är de vanligaste anmälningspliktiga resistenta bakterierna i Sverige. Under 2012 rapporterades 7 225 nya fall. Antalet fall har ökat med 14–33 procent varje år sedan de blev anmälningspliktiga 2007. Konsekvenserna av ESBL är väldokumenterade och dit hör ökad dödlighet, förlängda vårdtider och ökade kostnader för sjukhusen.

Ett särskilt allvarligt hot är utvecklingen av en variant av ESBL som kallas ESBL_{CARBA}. Bakterier med ESBL_{CARBA} är oftast endast känsliga för kolistin. Antalet fall av ESBL_{CARBA} är fortfarande litet i Sverige men ökar stadigt. År 2011 anmäldes 16 fall och under 2012 21 fall. Totalt fram till och med 2012 hade 56 fall rapporterats i Sverige.

Bärarskap och smittspridning

Utifrån svenska studier bedömer vi att en betydande andel av den svenska befolkningen bär på ESBL-producerande tarmbakterier, men andelen är sannolikt fortfarande mindre än fem procent. Enligt en nyligen avslutad svensk studie kvarstår bärarskapet i ett år hos 42 procent av individerna. Av dessa blev 27 procent åter positiva efter ett eller flera föregående negativa prover. Därför går det i dagsläget inte med säkerhet att avskrika bärarskap baserat på negativa screeningodlingar.

Tarmbakterier sprids vanligtvis via fekal-oral smitta, framför allt via förorenade händer. Risken för smittspridning ökar om patienten har diarré eller är feces- eller urininkontinent. Andra riskfaktorer är KAD/RIK, bukdränage, stomi, PEG, tracheostoma och omlägningskrävande sår.

Strategier för att minska uppkomst och spridning av ESBL

För riktlinjer för direkt handläggning av patienter hänvisas alltid till lokala PM från smittskydds- respektive vårdhygienheter.

Det finns få studier med hög evidensgrad som pekar ut hur man bör agera för att minska uppkomst och spridning av ESBL. Förslag till handläggningen i det här kunskapsunderlaget baseras därför i huvudsak på utbrottsrapporter, fallbeskrivningar och rekommendationer från experter med erfarenhet av arbete med ESBL-producerande bakterier. Nedan följer en sammanfattning av de strategier som enligt litteraturen visats ha effekt.

För att minska selektion av ESBL-producerande stammar bör cefalosporiner och kinoloner endast användas om likvärdiga behandlingsalternativ saknas. Detta gäller både för behandling och för kirurgisk profylax. Vilka behandlingsregimer som är optimala beror bland annat på det lokala resistensläget och eventuella pågående lokala utbrott. Riktlinjer för empirisk behandling av akuta infektioner måste därför anpassas till lokal resistensepidemiologi.

Det är viktigt att ta relevanta odlingar innan man påbörjar antibiotikabehandling. Då kan den empiriska behandlingen anpassas efter odlingsresultat. Det ger också underlag för att kunna smalna av behandlingen så att patienten inte utsätts för bred antibiotikaterapi under längre tid än nödvändigt. Odlingar är även viktiga för att skapa ett resistensepidemiologiskt underlag för framtida behandlingsbeslut. Vid inläggning på vårdinrättning bör man alltid göra en screenodling om en patient under det senaste halvåret har vårdats utomlands eller i en svensk vårdmiljö där det pågår utbrott. Även patienter som tidigare burit på Enterobacteriaceae med ESBL_{CARBA} bör screenodlas.

Om man upptäcker ESBL-producerande bakterier hos en patient, bör man dokumentera det med en tydlig journalanteckning och informera patienten muntligt och skriftligt om bärarskapet. När patienter flyttas inom eller mellan vårdinstanser, är det dessutom viktigt att informera den som tar emot patienten om patientens bärarskap. Rutiner för märkning av journaler skiljer sig åt i landet.

Viktigast för att förhindra smittspridning inom vård och omsorg är god följsamhet till basala hygienrutiner. Basala hygienrutiner ska alltid tillämpas oavsett känd smitta. Även patienters handhygien är viktig.

Eftersom allt fler patienter bär på ESBL-producerande tarmbakterier, kommer behovet av en situationsanpassad riskbedömning i det enskilda fallet att öka. Man bör alltid beakta i vilken typ av verksamhet patienten vårdas, bedöma om patienten har några riskfaktorer som ökar risken för smittspridning och anpassa de vårdhygieniska åtgärderna därefter. Det medicinska omhändertagandet får dock aldrig hindras eller fördröjas på grund av att man misstänker eller har konstaterat att patienten bär på en bakterie med ESBL eller ESBL_{CARBA}.

För Enterobacteriaceae med ESBL_{CARBA} föreslås i nuläget kraftfulla vårdhygieniska interventioner, eftersom dessa bakterier är resistenta mot så gott som alla registrerade antibiotika och smittspridning av dessa bakterier får mycket allvarliga konsekvenser för vården. Med ökad förekomst av dessa bakterier och växande erfarenhet av vård av dessa patienter i svenska vårdmiljöer så kan dessa förslag till handläggning behöva omprövas.

Handläggning av patienter med ESBL-producerande Enterobacteriaceae

För riktlinjer för direkt handläggning av patienter hänvisas alltid till lokala PM från smittskydds- respektive vårdhygienenheter.

Det finns få kontrollerade studier med hög evidensgrad som pekar ut hur patienter med aktuell eller tidigare påvisad Enterobacteriaceae med ESBL bör vårdas. Förslag till handläggning i det här kunskapsunderlaget baseras därför i huvudsak på utbrottsrapporter, fallbeskrivningar och rekommendationer från experter med erfarenhet av arbete med ESBL-producerande bakterier samt praxis i Sverige avseende vård av patienter med multiresistenta bakterier.

Nedan följer en sammanfattning av föreslagna rutiner för vård av patienter med Enterobacteriaceae med ESBL_{CARBA} som visats vara effektiva:

- Samråd alltid med berörd vårdhygien/smittskydds-enhet om vård för dessa patienter.
- Tidigare känd patient screenodlas vid inläggning.
- Patienterna vårdas på enkelrum med eget hygienutrymme.
- Patienterna serveras all mat och dryck på rummet.
- Patienterna bör inte vistas i gemensamma utrymmen på avdelningen.
- Så långt det är möjligt vårdas patienten av avdelad personal. Om resurser saknas för att avdela personal utförs patientnära vård av en begränsad del av personalen. De bör inte heller hantera livsmedel för andra patienter under samma arbetspass.
- Om resurser saknas för enkelrum och/eller avdelad personal för vård av patienter som är aktuellt eller tidigare känt positiva för Enterobacteriaceae med ESBL_{CARBA} tas alltid kontakt med berörd vårdhygien-/smittskydds-enhet för ställningstagande till screenodling av patienten och medpatienter för att snabbt upptäcka eventuell smittspridning.

Den 15 mars 2012 införde Socialstyrelsen klinisk anmälningsplikt och smittspårningsplikt vid fynd av Enterobacteriaceae med ESBL_{CARBA}.

I del 3 redovisas förslag till vårdhygieniska åtgärder. I del 4 finns också en utförlig diskussion om antibiotikastrategier för att minska selektion av ESBL.

Medverkande experter

Olle Aspevall, Smittskyddsinstitutet

Sara Byfors, Smittskyddsinstitutet

Christian G. Giske, Smittskyddsinstitutet och Karolinska Universitetssjukhuset

Petra Edquist, Smittskyddsinstitutet

Mia Egervärn, Livsmedelsverket

Barbro Olsson Liljequist, Smittskyddsinstitutet

Barbro Mäkitalo, Smittskyddsinstitutet

Oskar Nilsson, Statens veterinärmedicinska anstalt

Inga Odenholt, Skånes universitetssjukhus

Johan Struwe, Smittskyddsinstitutet

Emilia Titelman, Karolinska Universitetssjukhuset

Thomas Tängdén, Akademiska sjukhuset

Susanne Wiklund, Vårdhygien Stockholms län och Karolinska Institutet

Inga Zetterqvist, Smittskyddsinstitutet

Christina Åhrén, Strama i Västra Götaland och Sahlgrenska Universitetssjukhuset

Arbetsmetodik

Problematiken med ESBL-producerande bakterier är ett relativt nytt fenomen, i synnerhet när det gäller ESBL_{CARBA}. Det finns därför få kontrollerade studier med hög evidensgrad som pekar ut hur man bör agera. Förslag till handläggning i det här kunskapsunderlaget baseras därför i huvudsak på utbrottsrapporter, fallbeskrivningar och rekommendationer från experter med erfarenhet av arbete med ESBL-producerande bakterier.

Ett antal externa experter har bidragit till kunskapsunderlaget. De har valts utifrån dokumenterade akademiska meriter inom området samt egen praktisk erfarenhet av att hantera patienter med ESBL-producerande bakterier.

Förkortningar

AmpC	Ampicillinase C
CMY	Cephamycinase
CAZ	ceftazidim
CPE	carbapenemase-producing Enterobacteriaceae
CTX	cefotaxim
CTX-M	Cefotaximase-München
DHA	Dhahran beta-lactamase
EFSA	European Food Safety Authority
ESBL	Extended Spectrum Beta-Lactamase, (svenska: betalaktamas med utvidgat spektrum)
ESBL _A	Klassiska ESBL vars aktivitet inhiberas av klavulansyra. A härrör från strukturell klassifikation enligt Ambler
ESBL _M	M står för miscellaneous och omfattar ESBL vars aktivitet inte hämmas av klavulansyra men oftast av kloxacillin
ESBL _{CARBA}	ESBL med karbapenemasaktivitet
Fenotypisk resistens	Observerad resistens som beror på uttrycket av en bakteries gener i en viss miljö (tar alltså bara hänsyn till de egenskaper som uttrycks av bakterien i den definerade miljön)
FOX	cefoxitin
Genotypisk resistens	Påvisande av gener som kodar för en viss resistensmekanism (tar alltså inte hänsyn till om genen uttrycks eller inte)
GIM	Germany-Integron-encoded metallo-beta-lactamase
HRM	High-resolution melting point analysis
KAD	Cathéter à demeure.
KPC	<i>Klebsiella pneumoniae</i> carbapenemase
LM-PCR	Ligation mediated PCR
MBL	Metallo-beta-lactamase, (svenska: Metallo-betalaktamas)
MIC	Minimal inhibitory concentration (svenska: minsta hämmande koncentration)
MLST	Multi-Locus Sequence Typing
MLVA	Multiple Loci VNTR Analysis
MRB	Multiresistenta bakterier

MRSA	Methicillin Resistant <i>Staphylococcus aureus</i> , (svenska: meticillinresistenta <i>Staphylococcus aureus</i>)
NDM	New Delhi Metallo-beta-lactamase
NordicAST	Nordic Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
OXA	Oxacillinase-type beta-lactamase
pAmpC	plasmidmedierad (förvärvad) AmpC
PFGE	Pulsfältsgeloelektrofores
PCR	Polymerase Chain Reaction
RFLP	Restriction fragment length polymorphisms
SHV	sulfhydryl variable beta-lactamase
SIM	Seoul Integron-encoded metallo-beta-lactamase
SVARM	Svensk Veterinär Antibiotika Resistens Monitorering
SWEDRES	A Report on Swedish Antimicrobial Utilisation and Resistance in Human Medicine (Årsrapport över antibiotikaförbrukning och antibio- tikaresistens I Sverige)
TEM	Temoneira beta-lactamase (efternamnet på grekisk patient från vilken det första TEM-enzymet isolerades)
UVI	Urinvägsinfektion
VIM	Verona integron-encoded metallo-beta-lactamase
RIK	Ren intermittent kateterisering

DEL 1

Bakgrund

Definition av ESBL

Här nedan finns en kortfattad definition av ESBL och en beskrivning av de olika ESBL-kategorierna. De läsare som vill ha en fördjupning hänvisas till referenserna sist i avsnittet.

Folkhälsomyndigheten använder följande definition av ESBL (Extended Spectrum Beta-Lactamase, sv. betalaktamas med utvidgat spektrum) (1):

1. Betalaktamas som ger upphov till fenotypisk resistens mot cefotaxim och/eller ceftazidim och/eller karbapenemer (imipenem, meropenem, ertapenem eller doripenem).
2. Den gen som kodar för resistensen är överförbar mellan olika stammar av samma art och mellan olika arter.

Den här definitionen är bredare än den definition man ofta tillämpade tidigare. Det beror på att man nu utöver ”klassisk ESBL” (ESBL_A) även inkluderar plasmidmedierad AmpC (ESBL_M) och karbapenemaser (ESBL_{CARBA}).

Det är dock svårt att med rutinanalyser påvisa att resistensen är överförbar. I praktiken används därför definitionen att isolatet förutom att vara resistent mot ett eller flera av tredje generationens cefalosporiner och/eller karbapenemer också ska vara positivt i fenotypiska och/eller genotypiska betalaktamastester.

I Tabell 1 redovisas indelningen av de kliniskt mest betydelsefulla ESBL-kategorierna och de betalaktamashämmare som används för att karaktärisera dem.

ESBL_A

Med ESBL_A-test undersöks om enzymet hämmas av klavulansyra. Det finns ett flertal kommersiellt tillgängliga produkter för detta, och alla laboratorier i Sverige har sedan lång tid etablerat fenotypisk diagnostik för ESBL_A. För Enterobacteriaceae som är positiva i ett fenotypiskt ESBL_A-test krävs ingen genotypisk konfirmation för anmälan enligt smittskyddslagen.

ESBL_M

Enterobacteriaceae med ESBL_M är resistent mot cefoxitin (2) och ofta (men inte alltid) negativa i ESBL_A-test (enda undantaget av den sällsynta betalaktamasen ACC-1). Man kan använda fenotypiska tester för de arter som inte har eget kromosomalt kodat AmpC (*Klebsiella* spp., *Proteus mirabilis*, *Salmonella* spp.). Det finns kommersiella produkter för detta. För samtliga övriga arter måste genotypisk verifiering göras för att säkerställa att det rör sig om en plasmidmedierad variant av AmpC (3). För anmälan enligt smittskyddslagen av Enterobacteriaceae med ESBL_M, krävs för de aktuella arterna *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *Shigella* spp. och *Salmonella* spp. emellertid endast positiv fenotypisk test. Detta innebär en pragmatisk förenkling av rapporteringen men också en viss överrapportering för *E. coli* och *Shigella* spp.

ESBL_{CARBA}

Man bör misstänka ESBL_{CARBA} hos de isolat av Enterobacteriaceae som har MIC-värden för meropenem utanför vildtypspopulationen (MIC > 0,12 mg/L eller zondiameter < 25 mm med diskdiffusion). Karbapenemaserna (ESBL_{CARBA}) kan utifrån sin struktur delas in i grupperna A, B och D (se Tabell 1) (1). Det finns i dagsläget endast ett kommersiellt test för att fenotypiskt skilja mellan karbapenemaser av klass A (KPC-enzym) och klass B (metallo-betalaktamaser). Egentillverkade lappar finns beskrivna i litteraturen, men detta ställer då även krav på egen kvalitetssäkring av dessa (4). För klass D-betalaktamaser finns endast genotypiska metoder i nuläget. För anmälan enligt smittskyddslagen av Enterobacteriaceae med ESBL_{CARBA} krävs inte genotypisk konfirmation för klass A- och klass B-karbapenemaser men detta rekommenderas av epidemiologiska skäl.

För Enterobacteriaceae med ESBL_{CARBA}, liksom för övriga ESBL, gäller anmälningsplikt enligt smittskyddslagen för läkare vid laboratorium och för den som är ansvarig för ett sådant laboratorium. Alla svenska laboratorier bör därför ha diagnostik för ESBL_{CARBA} eller samarbeta med ett laboratorium som kan utföra sådan diagnostik. Folkhälsomyndigheten karakteriserar tillsvidare kostnadsfritt isolat med misstänkt produktion av ESBL_{CARBA} oavsett art.

Från och med den 15 mars 2012 gäller även klinisk anmälnings- liksom smittspårningsplikt för Enterobacteriaceae med ESBL_{CARBA}. Läs mer om detta i kapitlet om epidemiologi nedan (sidan 21). Internationellt betecknas ESBL_{CARBA} ofta Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae (CPE).

Tabell 1. Översikt över kategorier av ESBL

ESBL-kategori	Ambler klass	Bryter ned	Karaktäriseras genom	Exempel på beta-laktamaser som ingår
ESBL _A	A	Cefalosporiner	Hämning med klavulansyra	CTX-M, TEM-ESBL, SHV-ESBL
ESBL _M	C	Cefalosporiner	Hämning med kloxacillin	CMY, DHA
ESBL _{CARBA}	A	Cefalosporiner/ karbapenemer	Hämning med borsyra	KPC
	B	Cefalosporiner/ karbapenemer	Hämning med dipikolinsyra	Metallobetalaktamaser (ffa VIM, NDM, IMP)
	D	Karbapenemer	Ingen tillgänglig hämmare	OXA-48-grupp karbapenemaser

Särskilda överväganden angående definitionen av ESBL

I sällsynta fall kan Enterobacteriaceae som producerar ESBL_A eller ESBL_M vara resistent mot karbapenemer på grund av ytterligare förvärvade resistensmekanismer mot karbapenemer. Inte sällan påvisas dessa under pågående karbapenembehandling. Detta orsakas av en kombination av nedsatt permeabilitet och uttryck av ESBL_A eller ESBL_M som endast bryter ned penicilliner och cefalosporiner (5). En karbapenemresistent Enterobacteriaceae med ESBL_A eller ESBL_M räknas inte enligt definitionen som ESBL_{CARBA}. Värt att notera i sammanhanget är att dessa stammar sällan orsakar större utbrott enligt internationella erfarenheter. En förklaring kan vara att nedsatt permeabilitet ger bakterien sämre tillväxtförmåga.

Ett annat möjligt scenario är att ESBL_{CARBA} i vissa fall varken uttrycker intermediär känslighet eller resistent mot imipenem eller meropenem. Detta förekommer framför allt med karbapenemaser tillhörande OXA-48-gruppen. Dessa bakterieisolat är däremot nästan alltid intermediärt känsliga eller resistent mot ertapenem. I internationell litteratur finns det dessutom rikligt med rapporter som underbygger att dessa stammar är spridningsbenägna.

Det kan upplevas som paradoxalt att vissa stammar som uttrycker karbapenemresistens inte definieras som ESBL_{CARBA}, medan andra stammar som inte uttrycker karbapenemresistens definieras som ESBL_{CARBA}. Detta är dock ett resultat av en sammantagen bedömning av ESBL_{CARBA} som mer spridningsbenägna än isolat med ESBL_A eller ESBL_M i kombination med impermeabilitet. Tolkningen är även i linje med etablerad internationell praxis.

Referenser

1. Giske CG, Sundsfjord AS, Kahlmeter G, Woodford N, Nordmann P, Paterson DL, Cantón R, Walsh TR. Redefining extended-spectrum beta-lactamases: balancing science and clinical need. *J Antimicrob Chemother.* 2009;63(1):1-4.
2. Bauernfeind A, Schneider I, Jungwirth R, Sahly H, Ullmann U. A novel type of AmpC beta-lactamase, ACC-1, produced by a *Klebsiella pneumoniae* strain causing nosocomial pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother.* 1999;43(8):1924-31
3. Brolund A, Wisell KT, Edquist PJ, Elfström L, Walder M, Giske CG. Development of a real-time SYBRGreen PCR assay for rapid detection of acquired AmpC in Enterobacteriaceae. *J Microbiol Methods.* 2010;82(3):229-33.
4. Giske CG, Gezelius L, Samuelsen Ø, Warner M, Sundsfjord A, Woodford N. A sensitive and specific phenotypic assay for detection of metallo-β-lactamases and KPC in *Klebsiella pneumoniae* with the use of meropenem disks supplemented with aminophenylboronic acid, dipicolinic acid and cloxacillin. *Clin Microbiol Infect.* 2011;17(4):552-6.
5. Doumith M, Ellington MJ, Livermore DM et al. Molecular mechanisms disrupting porin expression in ertapenem-resistant *Klebsiella* and *Enterobacter* spp. clinical isolates from the UK. *J Antimicrob Chemother* 2009; 63: 659–667.

Aktuell epidemiologi i Sverige baserat på anmälningar enligt smittskyddslagen

Här beskriver vi förekomsten av Enterobacteriaceae med ESBL i Sverige baserat på anmälningar enligt smittskyddslagen.

ESBL-producerande Enterobacteriaceae blev i februari 2007 anmälningspliktiga enligt smittskyddslagen för läkare på laboratorium som utför mikrobiologisk diagnostik och för den som är ansvarig för ett sådant laboratorium. Behandlande läkare undantogs dock från anmälningsplikten (SOSFS 2007:1). Till följd av detta är den epidemiologiska informationen begränsad till uppgifter om ålder, kön och odlat material. Det saknas alltså information om orsakerna till provtagningen eller om platsen där smittan förvärvats.

Då rapporterna för 2007 inte täckte hela året, och det också krävdes en viss inkörsperiod, redovisas inte detta år. Under 2009 breddade Smittskyddsinstitutet den rekommenderade definitionen av Enterobacteriaceae med ESBL till att utöver ”klassisk ESBL” (ESBL_A) inkludera plasmidmedierad AmpC (ESBL_M) och karbapenemasproducerande Enterobacteriaceae (ESBL_{CARBA}). Från och med januari 2010 uppmanades samtliga kliniskt mikrobiologiska laboratorier av Smittskyddsinstitutet att rapportera fynd av Enterobacteriaceae med ESBL antingen som ESBL_A, ESBL_M eller ESBL_{CARBA}.

Den 15 mars 2012 hävdades det undantag som gjorde att behandlande läkare inte behövde anmäla Enterobacteriaceae med ESBL_{CARBA} (SOSFS 2012:1). Samtidigt infördes smittspårningsplikt för behandlande läkare för denna kategori (SOSFS 2012:2).

Falldefinition för anmälan enligt smittskyddslagen

ESBL-producerande Enterobacteriaceae

Misstänkt fall: Inte aktuellt.

Bekräftat fall: Ett laborieverifierat fall av ESBL-producerande Enterobacteriaceae.*

Vid Enterobacteriaceae med påvisad **ESBL_{CARBA}**:
anmälan från såväl laboratorium som behandlande läkare.

Vid Enterobacteriaceae med påvisad **ESBL_A** eller **ESBL_M**:
endast anmälan från laboratorium.

Laboriekriterier för diagnos av Enterobacteriaceae med **ESBL_{CARBA}**:

- Fenotypiskt eller genotypiskt påvisad karbapenemas (**ESBL_{CARBA}**)

Laboriekriterier för diagnos av Enterobacteriaceae* med **ESBL_A** eller **ESBL_M**:

- Fynd av bakterier tillhörande arterna *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Salmonella* och *Shigella* spp. med fenotypiskt eller genotypiskt påvisad ESBL-produktion (**ESBL_A** eller **ESBL_M**).
- Fynd av bakterier tillhörande övriga arter inom familjen Enterobacteriaceae med fenotypiskt eller genotypiskt påvisad **ESBL_A**-produktion.

OBS: behandlande läkare ska enligt smittskyddslagen (2004:168) anmäla alla fall av ESBL-producerande Enterobacteriaceae som fått en anmärkningsvärd utbredning inom ett område eller uppträder i en elakartad form (2 kap. 5 §).

*

ESBL = Extended Spectrum BetaLactamase

ESBL_A = Klassiska ESBL vars aktivitet inhiberas av klavulansyra.
A härrör från klassifikation enligt Ambler.

ESBL_M = M står för miscellaneous och omfattar ESBL vars aktivitet inte hämmas av klavulansyra, men oftast av kloxacillin.

ESBL_{CARBA} = ESBL med karbapenemasaktivitet

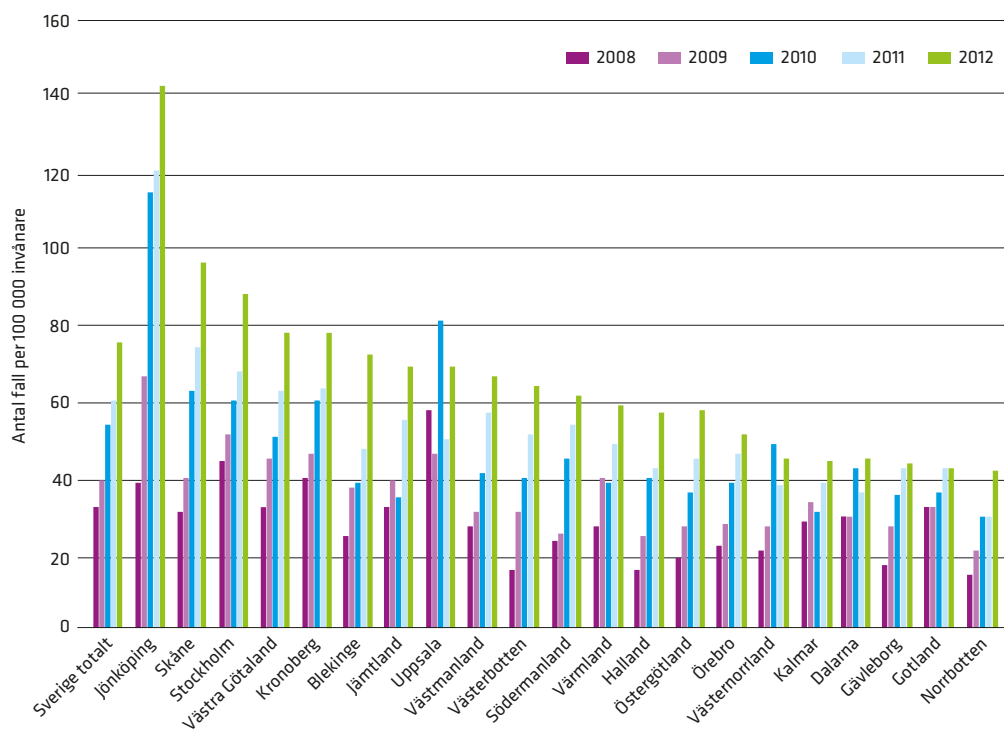
Källa: "Falldefinitioner – vid anmälan enligt smittskyddslagen", Publ 2012. ISBN 978-91-87169-35-9

Kraftig ökning av Enterobacteriaceae med ESBL

Förekomsten av ESBL har ökat kraftigt i Sverige totalt och i respektive län. Incidensen fördubblades i landet under åren 2008–2012, från 32 fall per 100 000 invånare till 76 fall per samma antal invånare (Figur 1). År 2012 var det totala antalet fall 7 225, vilket är mer än tre gånger så mycket som fallen av MRSA. Särskilt alarmerande är ökningen av ESBL_{CARBA}.

Figur 1 visar också att förekomsten varierar mellan olika län under åren. Det kan dels bero på ett pågående utbrott, dels på olika rutiner för screening och smittspårning. Det totala antalet anmälda fall påverkas också av att det har funnits olika sätt att tolka den falldefinition som gällde fram till och med maj 2012. I Jönköpings län har man även anmält fenotypiskt påvisad ESBL_M hos de arter som har egen uppreglerad produktion av kromosomalt AmpC, beroende på den tolkning de gjort av falldefinitionen för anmälan enligt smittskyddslagen. Dessutom har man i Jönköpings län haft ett omfattande screeningprogram för bevakning och påvisande av multiresistenta bakterier inklusive Enterobacteriaceae med ESBL.

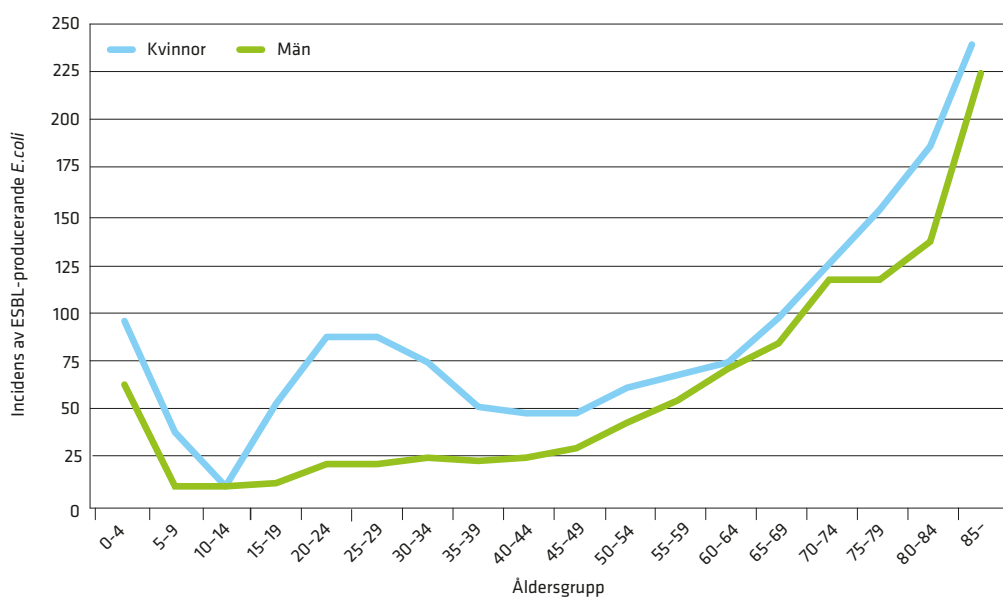
Figur 1. Incidens (antal fall per 100 000 invånare) av Enterobacteriaceae med ESBL i Sverige 2008–2012, sorterat per län i fallande ordning efter incidensen 2012.



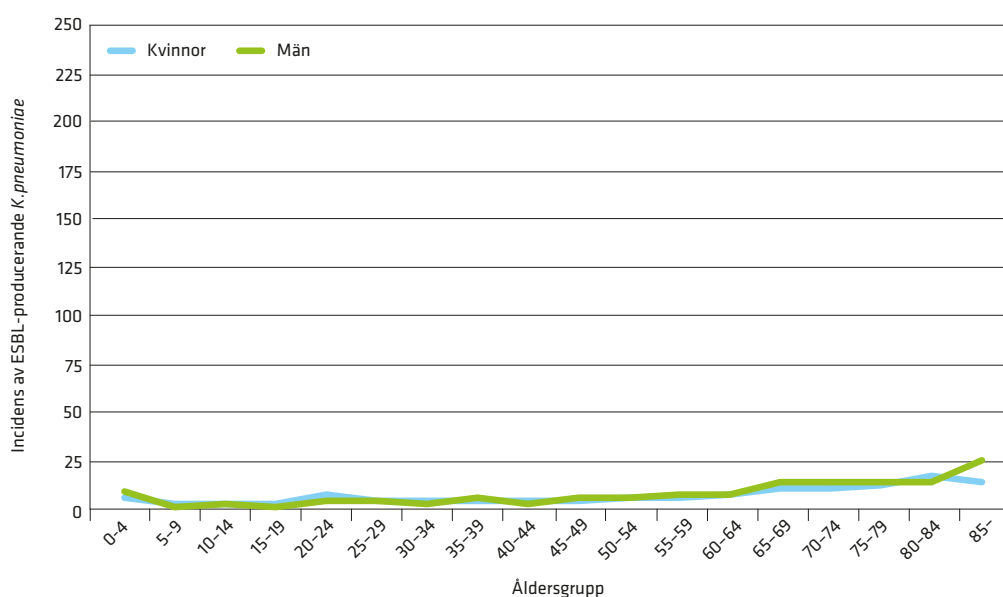
Kön och åldersfördelning

ESBL-producerande *E. coli* är vanligast hos kvinnor. De utgör 67 procent av fallen (4 358 av 6 538). Det beror på att kvinnor oftare drabbas av urinvägsinfektioner. Medianåldern för kvinnor var 52 år jämfört med 62 år för män. Vi ser en jämnare könsfördelning för *K. pneumoniae*. Medianåldern är där 61 år för kvinnor och 62 år för män. I Figur 2 och 3 visas förekomsten av ESBL-producerande *E. coli* och *K. pneumoniae* uppdelat på ålder och kön.

Figur 2. Ålders- och könsfördelning hos fall med ESBL-producerande *E. coli* 2012.



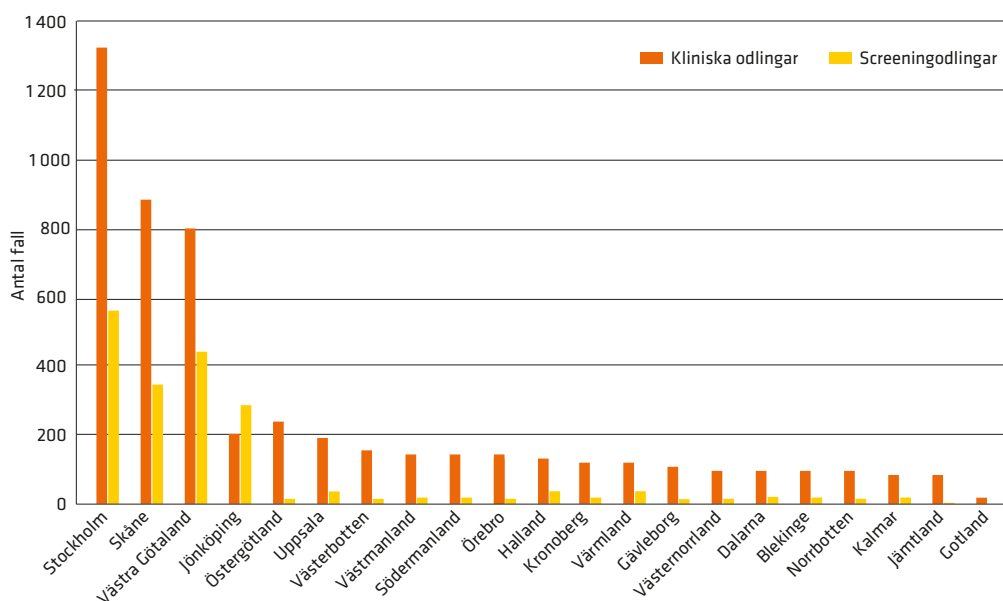
Figur 3. Ålders- och könsfördelning hos fall med ESBL-producerande *K. pneumoniae* 2012.



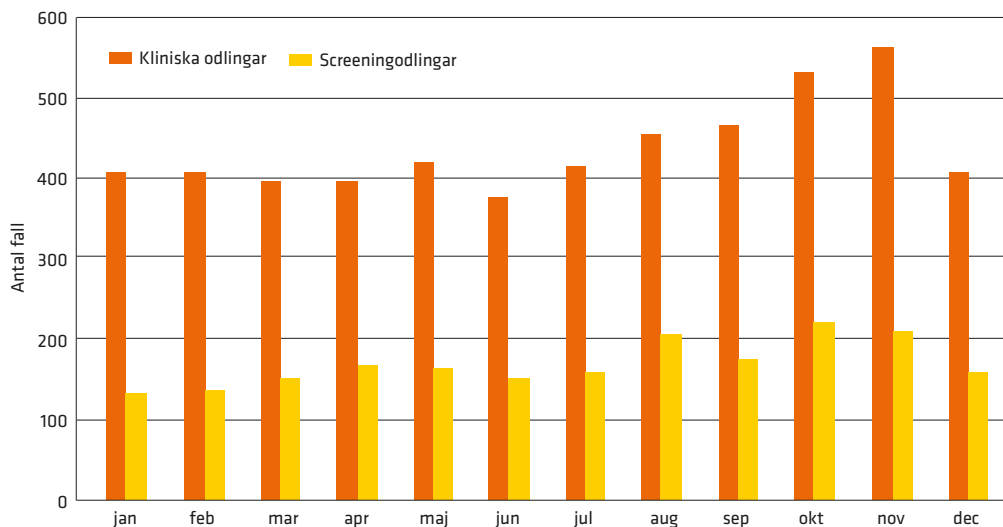
ESBL-producerande Enterobacteriaceae påvisas framför allt i prov från urin eller avföring

För det rapporterade isolatet per fall utgjorde urinprover 60 procent, avföringsprov 16 procent, prov från ändtarmen 8 procent, blod 4 procent, sår 3 procent och diverse/uppgift saknas av 3 procent. För att försöka belysa betydelsen av screeningprovtagning (uppgiften saknas på anmälan) antas att åtminstone avförings- och ändtarmsproven var screeningprover. Ur Figur 4 framgår att dessa utgjorde störst andel i storstadsregionerna. En successiv ökning av antalet fall under 2012 kan även noteras (Figur 5).

Figur 4. Antalet anmälda fall av Enterobacteriaceae med ESBL under 2012 fördelat på landsting. Figuren visar kliniska odlingar respektive screeningodlingar.



Figur 5. Antalet anmälda fall per månad av Enterobacteriaceae med ESBL under 2012. Figuren visar kliniska odlingar respektive screeningodlingar.



Som framgår av Tabell 2 var *E. coli* den art som oftast rapporterades. Den stod för 88 procent av samtliga fall och följdes av *K. pneumoniae* med 7 procent.

Tabell 2. Artfördelning bland anmälda ESBL-fall 2012.

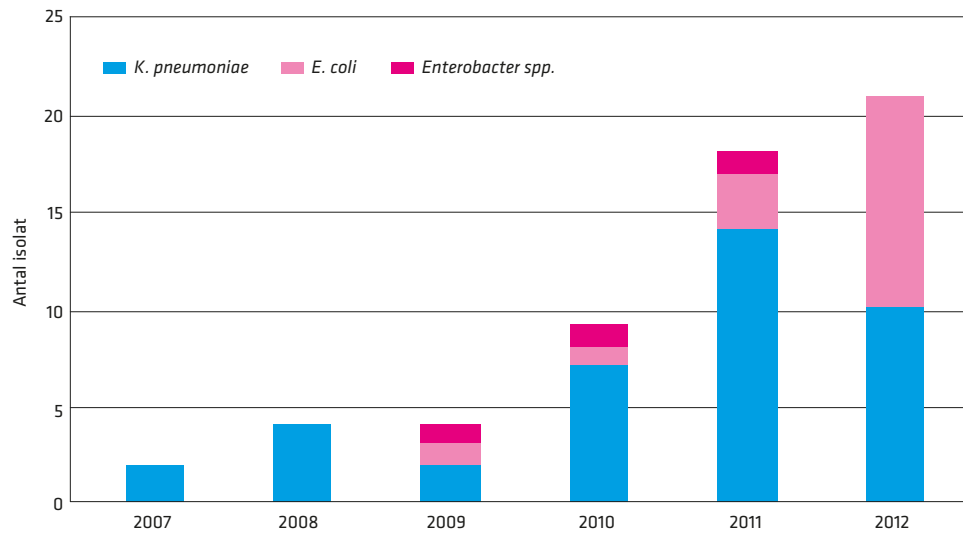
Art	Antal fall
<i>Escherichia coli</i>	6 538
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	522
<i>Citrobacter species</i>	62
<i>Proteus mirabilis</i>	36
<i>Salmonella species</i>	12
Övriga Enterobacteriaceae	228
Art ej angiven	56
Totalt	7 454*

* I 215 fall rapporterades två eller fler ESBL-producerande arter samtidigt. Därför är det totala antalet rapporterade arter högre än antalet rapporterade fall.

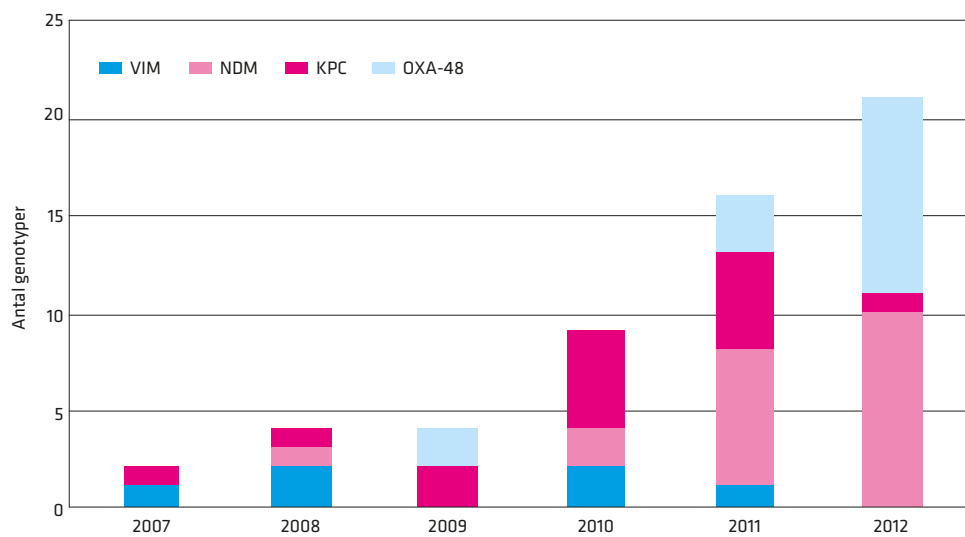
Endast i 29 procent av fallen angavs en ESBL-kategori i anmälan. Av dessa tillhörde 1 808 ESBL_A, och 221 ESBL_M. I 38 fall har mer än en ESBL-kategori rapporterats. För mer än 70 procent av fallen saknas uppgift om ESBL-kategori i anmälningarna vilket medför att det sannolikt finns en underrapportering av både ESBL_A och ESBL_M. En av orsakerna är sannolikt att anmälningsformulären inte ger möjlighet att specificera typ av ESBL på ett enkelt sätt. Ett omfattande arbete för att skapa diagnos-specifika formulär i SmiNet som möjliggör specificering av ESBL-typ pågick under flera år och blev färdigt hösten 2013.

Under 2012 rapporterades det 21 fall av ESBL_{CARBA}. Sedan 2007 fram till och med 2012 finns totalt 56 fall av ESBL_{CARBA} rapporterade i landet. I Figur 6 redovisar vi antalet isolat av Enterobacteriaceae med ESBL_{CARBA}. Figur 7 visar fördelningen av genotyper av ESBL_{CARBA}. Antalet isolat är dock högre än antalet fall, eftersom man i vissa fall har identifierat mer än en art som haft samma ESBL_{CARBA}-genotyp.

Figur 6. Enterobacteriaceae med ESBL_{CARBA} i Sverige, antal isolat per år och bakterieart.



Figur 7. ESBL_{CARBA} hos Enterobacteriaceae i Sverige, antal fall fördelat på genotyp.



Sammanfattning

- Enterobacteriaceae med ESBL blev anmälningspliktigt 2007 för läkare vid laboratorium som utför mikrobiologisk diagnostik och för den som är ansvarig för ett sådant laboratorium.
- Sedan anmälningsplikten infördes har det skett en årlig ökning av antalet fall på 14–33 procent. År 2012 anmäldes 7 225 fall av Enterobacteriaceae med ESBL.
- För fall av Enterobacteriaceae med ESBL_{CARBA} infördes den 15 mars 2012 även för behandlande läkare anmälnings- och smittspårningsplikt.
- Antalet fall av ESBL_{CARBA} är fortfarande litet men ökar stadigt. Mellan 2010 och 2011 nästan fördubblades antalet fall från 9 till 16 fall. År 2012 anmäldes 21 fall.

Nationell resistenskaraktärisering av Enterobacteriaceae med ESBL

Tillsammans med landets laboratorier genomför Folkhälsomyndigheten återkommande kartläggningar av den svenska resistensepidemiologin för ESBL-producerande *E. coli* och *K. pneumoniae*.

Årligen rapporterar laboratorierna resistensdata direkt till det elektroniska systemet ResNet. Vartannat år görs uppföljningar med fördjupad karaktärisering av insamlade cefadroxilresistenta *E. coli* och *K. pneumoniae*. Data från invasiva isolat rapporteras dessutom från så många laboratorier att det ger en täckningsgrad av cirka 80 procent av befolkningen via Folkhälsomyndigheten till det europeiska övervakningssystemet EARS-Net. All aktuell kunskap om resistenta bakterier hos människa sammanställs och presenteras årligen i Swedres-rapporten.

Svensk övervakning genom ResNet

Samtliga kliniskt mikrobiologiska laboratorier deltar i ResNet. Årligen testas utvalda bakterie- och antibiotikakombinationer med diskdiffusionsmetod och resultaten rapporteras in på ett standardiserat sätt.

Escherichia coli från urinvägsinfektioner, helst 200 per laboratorium, som testats mot vanligen använda urinvägsantibiotika har ingått i övervakningen sedan 1996. Den genomsnittliga resistensen mot cefalosporiner, representerade av cefadroxil, var 3,5 procent år 2012. ESBL-produktion var sannolikt den dominerande resistensmekanismen.

Klebsiella pneumoniae är den andra arten ur Enterobacteriaceae som har ingått i ResNet-undersökningar sedan 2005. Isolat från alla typer av odlingar tillåts ingå även om urin dominerar, och målet har varit att varje laboratorium ska kunna inkludera 100 konsekutivt insamlade isolat per testperiod. Utfallet för 2012 var en cefalosporinresistens på 2,3 procent. ESBL-produktion var sannolikt även här den dominerande resistensmekanismen.

Europeisk övervakning av blodisolat genom EARS-Net

Det andra övervakningssystemet heter EARS-Net (tidigare EARSS) och presenterar nationella data av invasiva isolat (endast blododlingar) på europeisk nivå. Till detta system bidrar tre fjärdedelar av de svenska laboratorierna (täcker cirka 80 procent av befolkningen) med kontinuerligt insamlade data avseende invasiva isolat av sju bakteriearter som definierats av EARS-Net.

Escherichia coli är den vanligaste av de bakteriearter som rapporteras till EARS-Net, och 5 336 isolat från blod ingick i 2012 års datainsamling. Resistens mot 3:e generationens cefalosporiner hade ökat till 4,4 procent, och hos majoriteten av dessa var resistensen orsakad av plasmidmedierade ESBL av CTX-M-typ. De cefalosporin-

resistenta stammarna var ofta resistenta även mot andra antibiotikagrupper som aminoglykosider och kinoloner. Ingen resistens hos invasiva *E. coli* mot karbapenemer finns rapporterad i systemet.

Invasiva isolat av *Klebsiella pneumoniae* (n = 933) var oftast känsliga för de antibiotika som rapporterades till EARS-Net. Resistensen 2012 låg på 2,6 procent mot cefalosporiner och var orsakad av ESBL-produktion. Ingen resistens hos invasiva *K. pneumoniae* mot karbapenemer finns rapporterad i systemet.

Tabell 3. Antalet fall av invasiva *E. coli* och andelen isolat med resistens mot tredje generationens cefalosporiner (representerade av cefotaxim, CTX) rapporterade till det Europeiska övervakningssystemet EARS-Net

År	Antal	CTX-R i procent
2002	3 062	0,3
2003	3 300	0,4
2004	3 336	0,7
2005	3 212	1,3
2006	3 514	1,5
2007	3 745	2,3
2008	4 028	2,3
2009	4 423	2,9
2010	4 991	3,2
2011	5 066	4,0
2012	5 336	4,4

Tabell 4. Antalet fall av invasiva *K. pneumoniae* och andelen isolat med resistens mot cefotaxim (CTX) rapporterade till EARS-Net

År	Antal	CTX-R i procent
2006	610	1,5
2007	649	1,4
2008	826	2,3
2009	755	1,8
2010	908	2,3
2011	934	2,2
2012	933	2,6

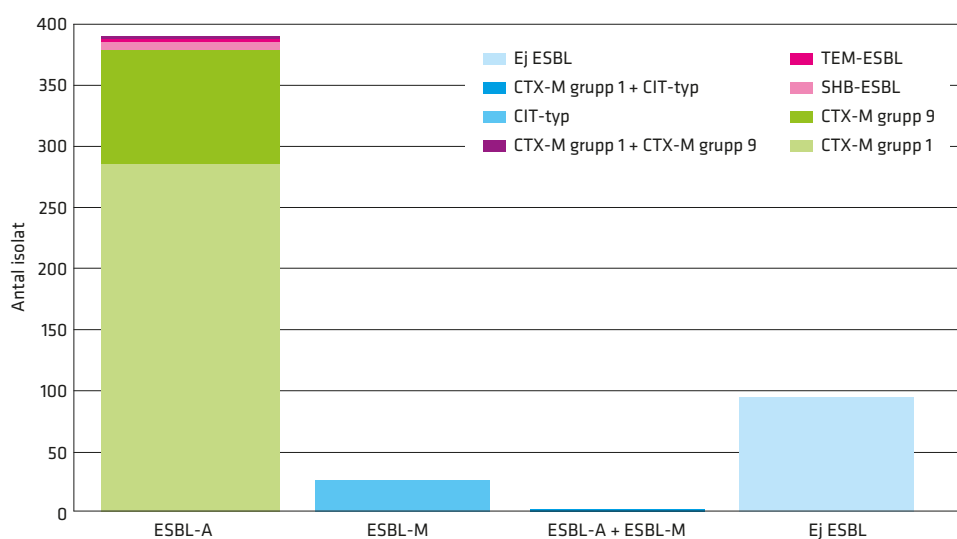
Fördjupad karaktärisering av insamlade cefadroxilresistenta *E. coli* och *K. pneumoniae*

Från 2007, 2009 och 2011 har landets laboratorier bidragit med nationella kollektioner av cefadroxilresistenta *E. coli* och *K. pneumoniae*. Cefadroxil har i Sverige sedan många år använts för ESBL-screening. Medlet har hög känslighet för detektion av ESBL, men sämre specificitet.

Insamlingen av dessa nationella kollektioner gör det möjligt att följa utvecklingen av cefalosporinresistens hos *E. coli* och *K. pneumoniae* under längre tid. Folkhälsomyndigheten utför en fördjupad karaktärisering av de insamlade cefadroxilresistenta isolaten med kompletterande karaktärisering av utvidgad resistensanalys samt epidemiologisk typning. Den fördjupade karaktärisering innefattar också fenotypiska och genotypiska metoder för att detektera och specificera isolat med de olika typerna av ESBL: ESBL_A, ESBL_M och ESBL_{CARBA}.

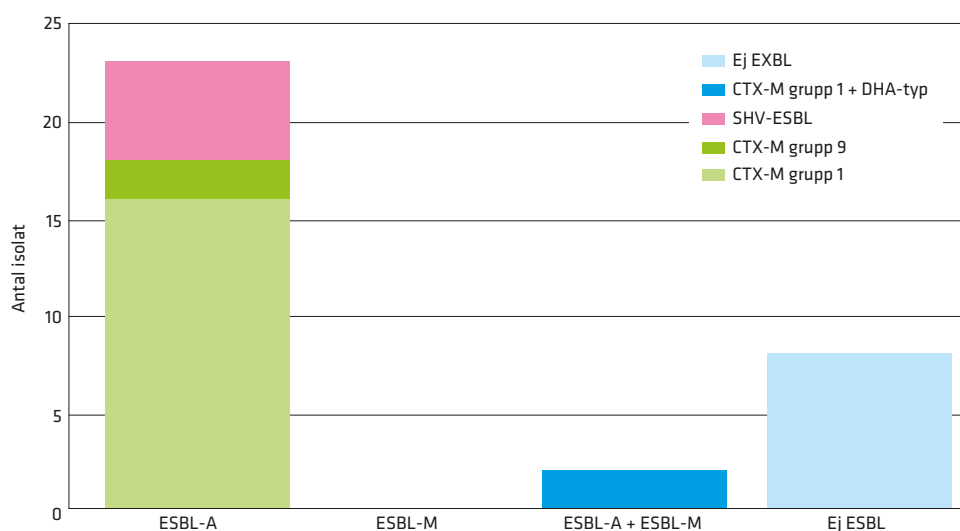
2011 samlades totalt 541 cefadroxilresistenta urinvägsisolat in från landets laboratorier, 508 *E. coli* och 33 *K. pneumoniae*. Hos *E. coli* var 82 procent av de cefadroxilresistenta isolaten även I eller R för cefotaxim och/eller ceftazidim samt ESBL-producerande. Av de 416 ESBL-producerande *E. coli* isolaten hade 93 procent ESBL_A, 6 procent hade ESBL_M och 0,5 procent hade både ESBL_A och ESBL_M. Den fördjupade analysen av isolaten med ESBL_A visade att 73 procent tillhörde CTX-M grupp 1, 25 procent tillhörde CTX-M grupp 9 och resterande tillhörde SHV-6 isolat (2 procent) eller TEM-3 (1 procent). Vidare analys av ESBL_M visade att alla 26 isolaten hade plasmidmedierad AmpC av CIT-typ och de 2 isolaten (0,5 procent) med dubbel ESBL-resistens hade både ESBL_A av CTX-M-grupp 1 och ESBL_M med plasmidmedierad AmpC av CIT-typ.

Figur 8. Genotyper av inskickade cefadroxilresistenta *E. coli*, 2011.



Den fördjupade analysen av de 33 insamlade *K. pneumoniae* isolaten visade att 25 (76 procent) var I eller R för cefotaxim och/eller ceftazidim samt var ESBL-producerande. 23 isolat (92 procent) hade ESBL_A varav 16 isolat (70 procent) tillhörde CTX-M grupp 1, 2 isolat (9 procent) tillhörde CTX-M grupp 9 och 6 isolat (22 procent) hade SHV-ESBL. Även hos *K. pneumoniae* hittades 2 isolat (8 procent) med dubbel ESBL-resistens, både ESBL_A av CTX-M-grupp 1 och ESBL_M med plasmid-medierad AmpC av DHA-typ.

Figur 9. Genotyper av inskickade cefadroxilresistenta *K. pneumoniae*, 2011.



Den utvidgade resistensanalysen av alla ESBL-producerande isolat både *E. coli* och *K.pneumoniae* visade förutom resistens mot cefalosporiner ofta resistens mot trimetoprim och ciprofloxacin samt ganska ofta resistens mot aminoglykosider såsom tobramycin och/eller gentamicin. Känsligheten för amikacin är dock hög, framför allt hos *E. coli*.

Tabell 5. Utvidgad resistensanalys av *E. coli* och *K. pneumoniae* med ESBL_A från den nationella kollektionen 2011 (isolat från urin).

	<i>E. coli</i> (R %)	<i>K. pneumoniae</i> (R %)
Antibiotika	n = 390	n = 25
Cefotaxim	99	100
Ceftazidim	73	88
Piperacillin-tazobaktam	15	36
Mecillinam	7	16
Imipenem	0	0
Meropenem	0	0
Gentamicin	40	44
Tobramycin	42	68
Amikacin	1	8
Ciprofloxacin	61	68
Nitrofurantoin	3	-
Trimetoprim	71	88
Tigecyklin	0	12
Colistin	1	4

Enterobacteriaceae med ESBL hos djur och i livsmedel

Enterobacteriaceae som producerar ESBL-enzym förekommer hos såväl vilda djur som sällskapsdjur. De förekommer också hos livsmedelsproducerande djur och i livsmedel (1, 2). Nedan redovisas internationell och nationell epidemiologi för Enterobacteriaceae med ESBL från djur och livsmedel.

Samma resistensgener har identifierats hos både djur och människor, och det finns inga kända specifikt djurassocierade ESBL-gener (3-5). Däremot ser fördelningen av de detekterade ESBL-generna annorlunda ut när man jämför isolat från djur och människor (6). De vanligaste enzymerna i isolat från livsmedelsproducerande djur i Europa av ESBL_A-typ är CTX-M-1, CTX-M-14, TEM-52 och SHV-12 (hos människa är CTX-M-15 den vanligaste rapporterade ESBL_A-genotypen) och av ESBL_M-typ CMY-2 (6). Till nyligen hade man inte påvisat Enterobacteriaceae med ESBL_{CARBA} hos djur (6), men 2012 rapporterades för första gången ett karbapenemas, VIM-1, hos *E. coli* och *Salmonella* spp. från gris och kyckling i Tyskland (7, 8).

Även i Sverige har man isolerat Enterobacteriaceae som producerar ESBL_A eller ESBL_M från både livsmedelsproducerande djur och sällskapsdjur (9). Det rör sig i dessa fall främst om *E. coli*. Däremot har man inte rapporterat *Salmonella* som producerar ESBL-enzym från djur i Sverige (9). Från sällskapsdjur har man framför allt isolerat ESBL-producerande bakterier i kliniska prov, främst i prov från livmodern hos hästar och från urinvägarna hos hundar (9).

ESBL-förekomst hos slaktkycklingar

Inom det svenska veterinära övervakningsprogrammet SVARM undersöks tarmprover från friska livsmedelsproducerande djur för *E. coli* som producerar ESBL. Sådana bakterier har visat sig vara vanliga hos slaktkycklingar, vilket även har rapporterats från många andra länder (6, 9).

Majoriteten av isolaten från svenska slaktkycklingar bär på ESBL_M-gener (CMY-2), men man har även hittat ESBL_A-gener (CTX-M-1) (9). Samtidigt är antibiotikaförbrukningen inom svensk slaktkycklingproduktion totalt sett mycket låg, och cefalosporiner används inte alls (9). Att ESBL-producerande *E. coli* ändå förekommer beror därför sannolikt på att avelsdjur som importeras till Sverige bär på bakterierna redan vid ankomsten och att de resistenta bakterierna eller resistensgenerna sedan sprids inom kycklingproduktionen. Indikationer på en sådan spridning finns även i andra länder (6).

ESBL förekommer i ökande omfattning i livsmedel

I flera EU-länder har man uppmärksammat en ökning av ESBL-producerande Enterobacteriaceae från kycklingkött. Det är en följd av problemen med att den typen av bakterier sprids inom kycklingproduktionen (6). Inom EU har man också rapporterat *E. coli* och *Salmonella* spp. som är resistent mot tredje generationens cefalosporiner på nötkött och griskött, men i lägre omfattning än på kycklingkött (6). Fram till 2010 hade man inte påvisat ESBL-producerande Enterobacteriaceae i livsmedel i Sverige, men endast ett begränsat antal analyser har gjorts. Livsmedelsverket och SVA gjorde dock flera positiva fynd när de kartlade ESBL-producerande *E. coli* på kött som importerats till Sverige. Den högsta förekomsten på kycklingkött fann man från EU-länder utanför Skandinavien och från Sydamerika. Fynd gjordes också på europeiskt kött av nöt och gris, men i mindre omfattning än på kyckling (9). Vid kartläggningen använde man en selektiv odlingsmetod och kunde därigenom visa att det även var vanligt med ESBL-producerande *E. coli* på svenskt kycklingkött (10). Det är i regel samma ESBL-gener som dominerar hos bakterier från livsmedelsproducerande djur som hos bakterier på animaliska livsmedel (6).

Den europeiska myndigheten för livsmedelssäkerhet (EFSA) bedömer att kunskapen är bristfällig när det gäller förekomsten av ESBL-producerande tarmbakterier i vegetabilier (6). I dagsläget finns det ett fåtal publicerade prevalensstudier där man har använt selektiva odlingsmetoder och genetisk karakterisering.

Livsmedels betydelse som spridningsväg oklar

EFSA bedömer att det är sannolikt att förekomsten av ESBL-producerande *E. coli* och *Salmonella* hos djur och livsmedel kan vara kopplad till förekomsten av sådana bakterier hos människa, men att det är svårt att kvantifiera omfattningen och betydelsen av detta (6). En del av svårigheten är att det inte bara är specifika bakteriestammar utan även resistensgener som sprids. Därför krävs det jämförande studier av såväl bakterier, gener som de rörliga genetiska element generna sitter på. Typen av ESBL-bildande *E. coli* (genotyp, plasmidtyp och stamtyp) som hittills identifierats hos svensk slaktkyckling respektive hos sjuka människor i Sverige överlappar i mycket liten utsträckning, varför det i nuläget saknas hållpunkter för att livsmedelsproducerande djur utgör en betydelsefull spridningsväg för ESBL till människa i Sverige (11).

Sammanfattning

- ESBL-producerande Enterobacteriaceae, framförallt *E. coli*, är vanliga hos slaktkycklingar och på kycklingkött både i Sverige och i andra länder.
- Typen av ESBL-enzym som hittills identifierats hos slaktkyckling respektive hos sjuka människor i Sverige överlappar i mycket liten utsträckning, varför det i nuläget saknas hållpunkter för att livsmedelsproducerande djur utgör en betydelsefull spridningsväg för ESBL till människa i Sverige.

- I Sverige har ingen *Salmonella* med ESBL rapporterats, vare sig hos djur eller i livsmedel
- Kunskapen om förekomst av ESBL-producerande Enterobacteriaceae i vegetabilier är bristfällig.

Referenser

1. Carattoli A. Animal reservoirs for extended spectrum beta-lactamase producers. Clin Microbiol Infect. 2008;14 Suppl 1:117-23.
2. Egea P, López-Cerero L, Navarro MD, Rodríguez-Baño J, Pascual A. Assessment of the presence of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in eggshells and ready-to-eat products. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2011;30(9):1045-7.
3. Smet A, Martel A, Persoons D, Dewulf J, Heyndrickx M, Herman L, Haesebrouck F, Butaye P. Broad-spectrum β -lactamases among Enterobacteriaceae of animal origin: molecular aspects, mobility and impact on public health. FEMS Microbiol Rev. 2010;34(3):295-316.
4. Leverstein-van Hall MA, Dierikx CM, Cohen Stuart J, Voets GM, van den Munckhof MP, van Essen-Zandbergen A, Platteel T, Fluit AC, van de Sande-Bruinsma N, Scharinga J, Bonten MJ, Mevius DJ; National ESBL surveillance group. Dutch patients, retail chicken meat and poultry share the same ESBL genes, plasmids and strains. Clin Microbiol Infect. 2011;17(6):873-80.
5. Wieler LH, Ewers C, Guenther S, Walther B, Lübke-Becker A. Methicillin-resistant staphylococci (MRS) and extended-spectrum beta-lactamases (ESBL)-producing Enterobacteriaceae in companion animals: nosocomial infections as one reason for the rising prevalence of these potential zoonotic pathogens in clinical samples. Int J Med Microbiol. 2011;301(8):635-41.
6. European Food Safety Authority (EFSA). Scientific Opinion on the public health risks of bacterial strains producing extended-spectrum β -lactamases and/or AmpC β -lactamases in food and food-producing animals. The EFSA Journal 2011;9(8):2322.
7. Fischer J, Rodríguez I, Schmoger S, Friese A, Roesler U, Helmuth R, Guerra B. *Escherichia coli* producing VIM-1 carbapenemase isolated on a pig farm. J Antimicrob Chemother. 2012;67(7):1793-5.
8. Fischer J, Rodriguez I, Schmoger S, Friese A, Roesler U, Helmuth R, Guerra B: *Salmonella enterica* subsp. *enterica* producing VIM-1 carbapenemase isolated from livestock farms. J Antimicrob Chemother. 2013. Feb;68(2):478-80
9. Swedish Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring (SVARM). Bengtsson B, Greko C, GrönlundAndersson U, Landén A. Uppsala, Sweden, The National Veterinary Institute (SVA). 2010.

10. Livsmedelsverket, Statens Veterinärmedicinska Anstalt och Smittskyddsinstitutet. Antibiotikaresistens: Kartläggning av ESBL-producerande *E. coli* och salmonella på kött på den svenska marknaden. Livsmedelsverket, SVA och Smittskyddsinstitutet. Dec. 2011.

11. Characterization of plasmid-mediated AmpC-producing *E. coli* from Swedish broilers and association with human clinical isolates. S. Borjesson, C. Jernberg, A. Brolund, P. Edquist, M. Finn, A. Landen, B. Olsson-Liljequist, K. Tegmark Wisell, B. Bengtsson and S. Englund. Clin Microbiol and Infect.; 12 april 2013 (Epub ahead of print).

Global spridning av Enterobacteriaceae med ESBL hos människor

Internationellt är förekomsten av ESBL ett stort problem. I många europeiska länder förekommer i dag en endemisk situation med ESBL-producerande *E. coli* och *K. pneumoniae*. Den snabba spridningen av ESBL_A är utförligt dokumenterad, medan det förmodligen sker en underrapportering av ESBL_M och ESBL_{CARBA}.

ESBL_A och ESBL_M

Spridningen av ESBL_A i Europa tog fart på allvar runt år 2000. Många europeiska länder har i dag en endemisk situation, där 10–25 procent av de invasiva *E. coli*- och *K. pneumoniae*-isolaten producerar ESBL_A (1). I vissa länder är förekomsten av ESBL_A mycket hög hos *K. pneumoniae* – i Grekland cirka 50 procent. Kartläggningar av enzymvarianter har visat att CTX-M-gruppen är den klart vanligaste varianten, och på de flesta håll i Europa dominerar CTX-M fylogenetisk grupp 1 (omfattar CTX-M-15). I vissa regioner, såsom på Iberiska halvön, är dock CTX-M grupp 9 vanligare (omfattar CTX-M-9 och -14) (2). Denna spridning av ESBL hos både *E. coli* och *K. pneumoniae* är i mycket hög grad kopplad till epidemiska bakteriekloner (3).

Rapporter från Asien och USA visar att CMY-gruppen är särskilt betydelsefull inom ESBL_M-gruppen. Situationen är inte lika väl kartlagd i Europa, men sannolikt finns det även ett problem med spridning av dessa enzymer i europeiska länder, vilket data från Grekland och Italien bekräftar (4).

ESBL_{CARBA}

De flesta europeiska länderna har hittills haft låg förekomst av ESBL_{CARBA} i prov från blod och likvor (invasiva). Endast Italien och Grekland har ett etablerat problem när det gäller blododlingsisolaten och då framför allt i isolat av *K. pneumoniae*. Nyligen publicerade Canton och medarbetare en översiktsartikel som sammanfattar situationen i olika europeiska länder för samtliga odlingstyper (5). Artikeln beskriver en endemisk situation i Grekland och Italien, medan man i många andra länder ser en interregional spridning, regional spridning eller enstaka utbrott. Samtidigt finns det skäl att tro att underrapporteringen är betydande i flera länder, då systemen för att upptäcka ESBL_{CARBA} inte är fullt etablerade på många håll.

Den vanligaste genotypen är KPC, och fortfarande ser man en tydlig koppling till bakterieklonen av *K. pneumoniae*, som betecknas sekvenstyp (ST) 258. För några år sedan rapporterades också problem med spridning av genotypen VIM, men den spridningen har mer eller mindre stabiliserats på en låg nivå. På senare tid rapporterar en del europeiska länder importfall av NDM – som nästan alltid kan kopplas till Mellanöstern eller Sydostasien. Ett annat, relativt nytt problem är spridningen av OXA-48 (och varianten OXA-181). Den spridningen har man kunnat se i flera länder

som har nära kontakter med Nordafrika eller Turkiet.

Referenser

1. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2010. Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net).
2. Livermore DM, Canton R, Gniadkowski M, Nordmann P, Rossolini GM, Arlet G, Ayala J, Coque TM, Kern-Zdanowicz I, Luzzaro F, Poirel L, Woodford N. CTX-M: changing the face of ESBLs in Europe. *J Antimicrob Chemother.* 2007;59(2):165-74.
3. Woodford N, Turton JF, Livermore DM. Multiresistant Gram-negative bacteria: the role of high- risk clones in the dissemination of antibiotic resistance. *FEMS Microbiol Rev.* 2011;35(5):736-55.
4. D'Andrea MM, Literacka E, Zioga A, Giani T, Baraniak A, Fiett J, Sadowy E, Tassios PT, Rossolini GM, Gniadkowski M, Miriagou V. Evolution and spread of a multidrug-resistant *Proteus mirabilis* clone with chromosomal AmpC-type cephalosporinases in Europe. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55(6):2735-42.
5. Cantón R, Akóva M, Carmeli Y, Giske CG, Glupczynski Y, Gniadkowski M, Livermore DM, Miriagou V, Naas T, Rossolini GM, Samuelsen Ø, Seifert H, Woodford N, Nordmann P; European Network on Carbapenemases. Rapid evolution and spread of carbapenemases among Enterobacteriaceae in Europe. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18(5):413-31.

Bärarskap av ESBL

Smitta med ESBL sker oftast genom att patientens tarm koloniserats av ESBL-producerande bakterier, så kallat ESBL-bärarskap. Även patienter som har en symptomatisk infektion är nästan alltid också koloniserade i tarmen. I tillägg till smitta inom sjukvården blir ESBL-bärarskap allt vanligare bland helt friska individer ute i samhället. Bärarskapet kan i vissa fall pågå i flera år, även om majoriteten av patienterna blir odlingsnegativa inom ett år.

Sydostasien, den indiska subkontinenten och Mellanöstern är högriskområden för ESBL, där smittan troligen sprids via livsmedel och vatten (1, 2). Den som reser till dessa områden riskerar därför att förvärva ett ESBL-bärarskap. I en studie visade man att så många som 24 procent av de hemvändande svenska utlandsresenärerna hade koloniserats av ESBL-producerande bakterier under resan (3). En annan svensk studie undersökte personer som hade drabbats av diarré under en utlandsresa. Också den studien visade att 24 procent av patienterna hade koloniserats med ESBL-producerande bakterier efter sin utlandsresa, även om man i detta fall inte kontrollerade om deltagarna hade ett bärarskap redan före avresan (4). Spridning från person till person bland dem som tillhör samma hushåll som en person med ESBL-bärarskap har studerats i två studier, men en metodologisk svaghet är att negativa föregående prover i dessa studier saknas från övriga familjemedlemmar (5,6). Med förbehåll för den metodologiska svagheten nämnd ovan visar den ena av studierna att sannolikheten för att ESBL-producerande *E. coli* skall överföras till annan individ i samma hushåll är 23 procent. Motsvarande siffra för ESBL-producerande *K. pneumoniae* är 25 procent (6). Samma studie visar att det är vanligare att bakterierna förs över från en person till en annan inom ett hushåll än att de förs vidare inom slutenvården.

ESBL-bärarskap har framför allt studerats i utbrottssituationer på sjukhus, men det finns även data som beskriver förekomsten i samhället. Man har rapporterat att 52 procent av friska frivilliga i Thailand bär på ESBL, 7 procent av frivilliga i Spanien, 7 procent av äldre kineser och 3 procent av portugisiska barn (2). Tham och hans medarbetare studerade situationen i Skåne 2010 och såg då ESBL-producerande Enterobacteriaceae hos 3 procent av öppenvårdspatienterna (3/100) och hos 7 procent av sjukhuspatienterna (8/118) (7). I Linköping följde man kirurgiska patienter prospektivt (n = 208) under åren 2006–2007 och visade då att 5 procent av patienterna var bärare av ESBL-producerande Enterobacteriaceae då prov togs vid intagningen till sjukhus (8). Ytterligare en studie visade att 3 procent av de som bodde på sjukhem i Stockholmsområdet var ESBL-bärare (9). Ingen av dessa studier är dock populationsbaserad. Därför vet vi fortfarande inte hur många i normalpopulationen i Sverige som bär på ESBL. Vi har inte heller någon djupare kunskap om hur länge man bär på ESBL och vilka faktorer som påverkar detta, trots att en del är känt om ESBL-bärarskap i Sverige.

En thailändsk studie indikerar att en tarmkolonisation ofta finns kvar i minst tre månader och att antibiotikabehandling kan bidra till ett förlängt bärarskap (10). I en brittisk studie var 20 procent av patienterna bärare ett år efter en infektion och mindre än 5 procent efter två år (11). En svensk studie har visat att bärarskapet kan fortsätta i upp till fem år hos vissa individer (12). En annan svensk studie tog hänsyn till mer än en utbrottsstam och kunde då visa att 10 procent av patienterna var ESBL-bärare efter tre år (13).

I en pågående svensk studie har man följt patienter med ESBL-infektion prospektivt och har då sett att 43 procent är bärare efter ett år (14). Av dessa blev 27 procent åter positiva efter ett eller flera föregående negativa prov. Upprepade negativa prover behöver alltså inte innebära att bärarskapet är eliminerat. De ESBL-producerande tarmbakterierna trycks troligen undan av den normala tarmfloran i så pass hög utsträckning att man inte alltid upptäcker dem med den vanliga screeningmetoden. Sedan kan de förmodligen växa till om tarmfloran rubbas, exempelvis vid antibiotikabehandling. I denna studie fanns det dock inte något samband mellan ny antibiotikabehandling och ändrad bärarskapsstatus. Man såg inte heller några signifikanta samband mellan hur många antibiotikapreparat patienten fick, vilka preparat den fick och hur länge den bar på bakterierna. Man såg dock att vissa faktorer var förknippade med ett förlängt bärarskap: positiv blododling vid inklusionen samt *E. coli* tillhörande fylogrupp B2. Det talar för att bakteriens virulens kan ha betydelse (14).

Sammantaget är det troligt att en betydande andel av den svenska befolkningen nu bär på ESBL-producerande tarmbakterier. Siffran ligger sannolikt fortfarande under fem procent, men en riktig populationsbaserad studie saknas fortfarande. Det är även klart att människor kan bära på ESBL under lång tid. Utifrån det vi vet i dag kan vi därför inte med säkerhet avskriva ett bärarskap baserat på negativa screeningodlingar. Vi kan heller inte förutsäga vilka individer som löper störst risk att få ett långvarigt bärarskap.

Referenser

1. Pitout JD. Infections with Extended-Spectrum beta-Lactamase-Producing Enterobacteriaceae, Changing Epidemiology and Drug Treatment Choices. *Drugs*. 2010; 70 (3): 313–333.
2. Oteo J, Pérez-Vázquez M, Campos J. Extended-spectrum beta-lactamase producing *Escherichia coli*: changing epidemiology and clinical impact. *Curr Opin Infect Dis* 2010;23:320–326.
3. Tängdén T, Cars O, Melhus Å, Löwdin E. Foreign travel is a major risk factor for colonization with *Escherichia coli* producing CTX-M-Type Extended-Spectrum β -Lactamases: a prospective study with Swedish volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54(9):3564–8.

4. Tham J, Odenholt I, Walder M, Brolund A, Ahl J, Melander E. Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in patients with travellers' diarrhoea. *Scand J Infect Dis.* 2010; 42(4):275–80.
5. Rodríguez-Bano J, López-Cerero L, Navarro MD, Díaz de Alba P, Pascual A. Faecal carriage of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*: prevalence, risk factors and molecular epidemiology. *JAC* 2008; 62:1142–1149.
6. Hilty M, Betsch B, Bögli-Stuber K, Heiniger N, Stadler M, Küffer M, Kronenberg A, Rohrer C, Aebi S, Endimiani A, Droz S, Mühlemann K. Transmission dynamics of extended-spectrum β -lactamase (ESBL)-producing Enterobacteriaceae in the tertiary care hospital and the household setting. *Clin Infect Dis.* 2012; 55(7):967-75.
7. Strömdahl H, Tham J, Melander E, Walder M, Edquist PJ, Odenholt I. Prevalence of faecal ESBL carriage in the community and in a hospital setting in a county of Southern Sweden *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2011; 30(10):1159–62.
8. Chabok A, Tärnberg M, Smedh K, Pålman L, Nilsson LE, Lindberg C, Hanberger H. Prevalence of fecal carriage of antibiotic-resistant bacteria in patients with acute surgical abdominal infections. *Scand J Gastroenterol.* 2010; 45(10):1203–10.
9. Andersson H, Lindholm C, Iversen A, Giske CG, Ortqvist A, Kalin M, Fossum B. Prevalence of antibiotic-resistant bacteria in residents of nursing homes in a Swedish municipality: Healthcare staff knowledge of and adherence to principles of basic infection prevention. *Scand J Infect Dis.* 2012; 44(9):641-9.
10. Apisarnthanarak A, Bailey TC, Fraser VJ. Duration of Stool Colonization in Patients Infected with Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. *Clin Infect Dis* 2006; 42(Suppl 2):S57–61.
11. Warren RE, Harvey G, Carr R, Ward D, Doroshenko A. Control of infections due to extended-spectrum β -lactamase-producing organisms in hospitals and the community. *Clin Microbiol Infect* 2008; 14 (Suppl. 1): 124–133.
12. Alsterlund R, Axelsson C, Olsson-Liljequist B. Long-term carriage of extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli*. *SJID* 2012; 44(1):51–4.
13. Tham J, Walder M, Melander E, Odenholt I. Duration of colonization with extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in patients with travellers' diarrhoea. *Scand J Infect Dis.* 2012; 44(8):573-7.
14. Titelman E, Iversen A, Chowdhury MH, Kais M, Giske CG. Duration of fecal carriage of ESBL-producing *E. coli* and *K. pneumoniae* following first time clinical infection. *ECCMID 2012*, poster.

Konsekvenser av ESBL

Enterobacteriaceae med ESBL är den grupp som ökar snabbast av alla anmälningspliktiga, antibiotikaresistenta bakterier. Man kan förvänta sig omfattande konsekvenser eftersom många av de bakteriearter som kan förvärva ESBL är relativt vanliga orsaker till infektioner. Till exempel är *E. coli* en av de vanligaste orsakerna till urinvägsinfektioner och även andra, allvarligare infektioner.

ESBL_A

Sedan tidigare vet vi att Enterobacteriaceae som producerar ESBL_A ökar dödligheten och sjukligheten vid allvarliga infektioner (1). På senare år har man visat att det framför allt är resistensnivån mot cefalosporiner som är avgörande, inte huruvida isolatet producerar ESBL_A. Anledningen till den förhöjda mortaliteten är att den empiriska behandlingen blir fel, eftersom cefalosporiner ofta ges som empirisk behandling av infektioner orsakade av Enterobacteriaceae (1). Naturligt nog ser man inte någon ökad mortalitet vid mindre allvarliga infektioner, eftersom dessa infektioner oftast är självbegränsande.

ESBL_M

Man har inte studerat Enterobacteriaceae som producerar ESBL_M i samma grad som ESBL_A, men vi vet att även dessa enzymer orsakar cefalosporinresistens. Därför är det mycket sannolikt att även denna typ av ESBL påverkar mortaliteten på samma sätt som ESBL_A vid allvarliga infektioner.

ESBL_{CARBA}

Man har under senare år visat på förhöjd mortalitet också hos patienter med karbapenemasproducerande Enterobacteriaceae (2). Även i detta fall är mortaliteten i första hand kopplad till allvarliga infektioner och till resistensnivån mot karbapenemer, snarare än till produktionen av karbapenemaser i sig. Andra utmaningar med ESBL_{CARBA} är att de plasmider som bär på genen för karbapenemresistens även bär på resistensgener mot antibiotikaklasser som kinoloner, trimetoprim-sulfa och aminoglykosider (3). Bakterier med ESBL_{CARBA} är därför ofta känsliga endast för kolistin, vilket gör dem ytterst svårbehandlade.

Generella konsekvenser

Infektioner med ESBL-producerande Enterobacteriaceae, inklusive karbapenemaser, leder till förlängda vårdtider och ökade kostnader för vården (1). Det är väldokumenterat och gäller även vid mindre allvarliga infektioner. Det gäller också delvis när en patient enbart är koloniserad med ESBL-producerande isolat.

Slutligen finns det många konsekvenser som är svårare att mäta. Delvis handlar det om att man måste lägga in patienter för att man inte kan ge en peroral behandling, att man behöver fler enkelrum, att man allt oftare måste använda bredspektrumantibiotika i form av högre karbapenemanvändning eller att man måste ändra den empiriska behandlingen. Delvis handlar det om samhällskostnader för att vårdtiderna blir längre eller för att smitta sprids.

De kliniska konsekvenserna av Enterobacteriaceae med ESBL_{CARBA} är mycket allvarliga och Socialstyrelsen hävdade därför den 15 mars 2012 det undantag som specificerade att behandlande läkare tidigare inte behövde anmäla Enterobacteriaceae med ESBL (från och med den 15 mars 2012 ska även behandlande läkare anmäla fall av Enterobacteriaceae med ESBL_{CARBA}). Samtidigt infördes smittspårningsplikt för behandlande läkare vid fall av Enterobacteriaceae med ESBL_{CARBA}. Detta gäller dock endast denna kategori av ESBL. Huvudskälet är att behandlingsalternativen är ytterst få.

Sammanfattning av konsekvenserna

Bakterier med ESBL sprids i Sverige liksom i andra länder, vilket leder till att

- det behövs fler enkelrum inom vården
- sjukligheten och dödligheten ökar
- vårdtiderna blir längre
- patienter oftare läggs in på sjukhus för parenteral antibiotikabehandling
- antibiotika med brett spektrum används oftare
- kostnaderna ökar.

Referenser

1. Giske CG, Monnet DL, Cars O, Carmeli Y. Clinical and economic impact of common multidrug-resistant gram-negative bacilli. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008;52(3):813-21
2. Schwaber MJ, Klarfeld-Lidji S, Navon-Venezia S, Schwartz D, Leavitt A, Carmeli Y. Predictors of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* acquisition among hospitalized adults and effect of acquisition on mortality. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008;52(3):1028-33.
3. Cantón R, Akóva M, Carmeli Y, Giske CG, Glupczynski Y, Gniadkowski M, Livermore DM, Miriagou V, Naas T, Rossolini GM, Samuelsen Ø, Seifert H, Woodford N, Nordmann P; European Network on Carbapenemases. Rapid evolution and spread of carbapenemases among Enterobacteriaceae in Europe. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18(5):413-31

DEL 2

Laboratoriemetodik

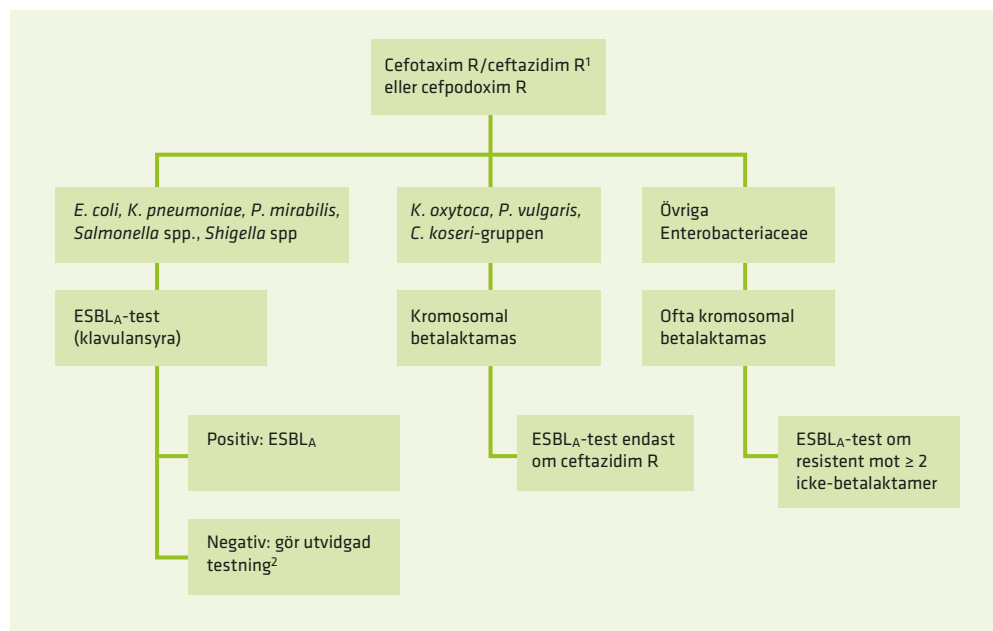
Laboratoriemetodik för diagnostik av ESBL-producerande tarmbakterier

Här presenteras tre flödesscheman för att detektera ESBL_A, ESBL_M och ESBL_{CARBA} hos Enterobacteriaceae samt rekommenderade metoder för screening och epidemiologisk typning.

ESBL-producerande tarmbakterier är enkla att identifiera i bakteriologisk rutin-diagnostik, eftersom de uttrycker fenotypisk resistens mot tredje generationens cefalosporiner. Cefoxitin är en bra vattendelare mellan ESBL_A och ESBL_M och kan vara ett värdefullt diagnostiskt komplement vid resistensbestämning. Meropenem är den känsligaste markören för att detektera ESBL_{CARBA}. EUCAST:s epidemiologiska cutoff-värde (ECOFF) har mycket hög känslighet och relativt god specificitet för detektion av karbapenemaser (1, 2).

Nedanstående tre flödesscheman visar de algoritmer för detektion av ESBL_A, ESBL_M och ESBL_{CARBA} hos Enterobacteriaceae som NordicAST rekommenderar (www.nordic-cast.org).

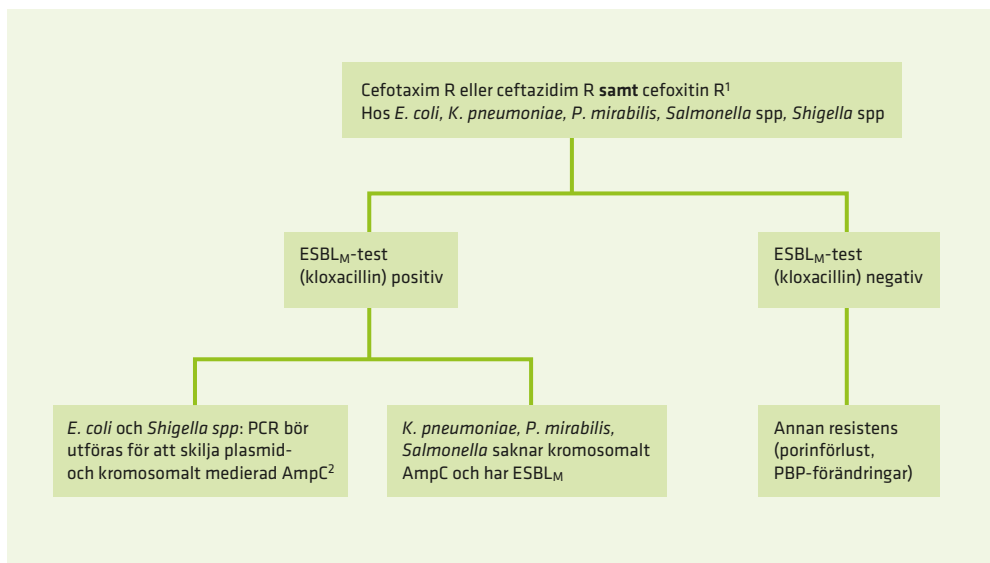
Figur 10. Flödesschema för detektion av ESBL_A hos Enterobacteriaceae.



1. Automatiserad resistensbestämning: testa även isolat som blir cefotaxim eller ceftazidim I. Diskdiffusion: testa endast isolat som blir cefotaxim eller ceftazidim R.

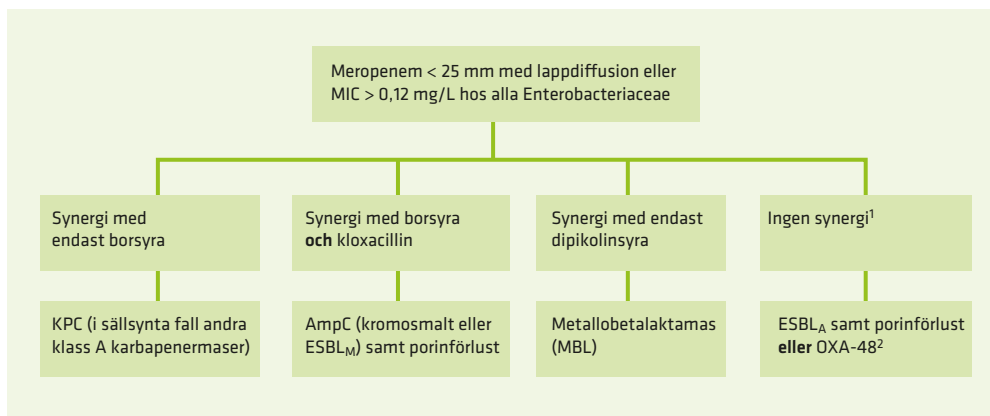
2. Ingen påvisad synergi kan bero på samtidig förekomst av ESBL_A och ESBL_M (eller kromosomal AmpC). Andra orsaker är förekomst av endast ESBL_M (eller kromosomal AmpC) eller andra sällsynta kromosomala resistensmekanismer.

Figur 11. Flödesschema för detektion av ESBL_M hos Enterobacteriaceae.



1. Testa isolat med fenotypen cefotaxim R eller ceftazidim R i kombination med ceftioxin R. Observera att även ESBL_A-positiva isolat kan vara ESBL_M-positiva. ESBL_M-test bör därför utföras oberoende av resultat på ESBL_A-test.
2. Notera att det endast krävs fenotypiskt påvisad ESBL_M hos *E. coli* och *Shigella* spp. för anmälan enligt smittskyddslagen. NordicAST rekommenderar dock att PCR för att skilja mellan förvärvad och kromosomt medierad AmpC utförs.

Figur 12. Flödesschema för detektion av ESBL_{CARBA} hos Enterobacteriaceae.



1. I sällsynta fall kan högradigt resistenta isolat med ingen synergi även ha MBL och KPC i kombination. Särskilda kombinationstabletter med både borsyra och dipikolinsyra kan då användas, alternativt molekylärbiologiska metoder.
2. Högradig temocillinresistens (> 32 mg/L, temocillin (30 µg) zondiameter ≤ 11 mm) är en fenotypisk indikator på OXA-48.

Man kan göra en fenotypisk verifiering både med in-house-metoder och med kommersiella metoder. För ESBL_A-detektion (klavulansyrasynergi) finns det många olika kommersiella metoder och det finns även metoder som baserar sig på automatiserad resistensbestämning. För ESBL_M-detektion finns i huvudsak två metoder – en metod baserad på tabletter med och utan hämmare (Rosco) och en som baserar sig på Etest (bioMérieux). Rosco erbjuder även kombinationstabletter som innehåller både kloxacillin och klavulansyra, vilket möjliggör fenotypisk detektion hos isolater som både har ESBL_A och ESBL_M.

Det finns i nuläget endast en kommersiell metod för detektion av karbapenemaser (Rosco). Klöverbladstest (internationellt även betecknat ”Modified Hodge Test”) kan inte rekommenderas, eftersom den metoden ger lägre sensitivitet och specificitet än metoder som baserar sig på kombinationslappar eller kombinationstabletter (3). För att skilja mellan OXA-48 och kombinationen av ESBL_A och porinförlust, kan man använda temocillin som vattendelare, eftersom OXA-48 i motsats till ESBL_A orsakar höggradig resistens mot temocillin (4). En svårighet i den fenotypiska diagnostiken är att det kan förekomma multipla karbapenemaser. För att detektera KPC och metallo-betalaktamas i samma isolat erbjuder Rosco dock en kombinationstablett innehållande både dipikolinsyra och borsyra.

Man kan göra genotypisk ESBL_A-diagnostik med multiplex PCR-diagnostik för CTX-M-gruppen (5) eller med sekvensering av TEM och SHV (6). Genotypisk ESBL_M-diagnostik kan till exempel utföras med en multiplex-PCR på en realtids-PCR-plattform (7). Genotypisk diagnostik av ESBL_{CARBA} bör sannolikt endast utföras på laboratorier som har tillräckligt många fall och därmed erfarenhet av hur man gör en sådan diagnostik. Det finns flera publicerade PCR-protokoll för de flesta av de vanliga karbapenemasvarianterna, men protokollen måste ständigt uppdateras om de skall vara användbara (8-10).

Förutom in-house-metoderna finns det även ett kommersiellt system från leverantören Check-Points som baserar sig på ligase chain reaction (LCR), följt av PCR och slutligen hybridisering av PCR-produkterna mot ett chip (microarray) för detektion av en mängd betalaktamaser, inklusive karbapenemaser. Flera publikationer har visat att den här metoden är användbar för detektion av betalaktamaser (11, 12). Den kan därför ersätta samtliga ovanstående in-house-protokoll för de laboratorier som föredrar ett kommersiellt alternativ.

Om resultatet av analys med PCR utfaller negativt men misstanken ändå kvarstår om karbapenemasproduktion, bör man göra en spektrofotometrisk hydrolysassay som påvisar enzymatisk nedbrytning av karbapenemer. Metodiken är dock än så länge inte uppsatt i Sverige utan Folkhälsomyndigheten skickar därför sådana prov för vidare analys till Kompetanssenteret for påvisning av antibiotikaresistens i Tromsø i Norge.

Förutom dessa metoder finns även en del beskrivna metoder baserade på masspektrometri (MALDI-TOF) (13), samt även en metod som baserar sig på hydrolys av imipenem och pH-beroende färgomslag i testbrunnar innehållande fenolrött (14). Erfarenheten av dessa metoder är än så länge ganska begränsad och metoderna kan inte skilja mellan olika karbapenemasvarianter, utan endast bekräfta om ett karbapenem har hydrolyserats eller inte. Fördelen med testerna är att de kan göras på några timmar.

Screeningmetoder för Enterobacteriaceae med ESBL_{A/M}

De flesta laboratorier i Sverige har redan etablerat metoder för screening av ESBL-producerande tarmbakterier. Man använder ofta selektiva kommersiella agarplattor, in-house-agarplattor med antibiotikalappar eller selektiv buljonganrikning. Inga jämförande studier stödjer i nuläget att buljonganrikning har högre känslighet än övriga metoder. Vid all selektiv odling är det lämpligt att använda en cefalosporin, som är ett substrat för samtliga ESBL-varianter – man kan till exempel använda cefpodoxim. Screening som baserar sig på endast cefotaxim eller endast ceftazidim har inte tillräckligt hög känslighet, eftersom vissa ESBL-enzymmer inte orsakar resistens mot båda dessa cefalosporiner (15).

Det finns i nuläget inga jämförande studier som visar att någon av de beskrivna metoderna ovan har högre prestanda än någon annan. Den mest använda referensmetoden i internationell litteratur är två screeningagarplattor per prov – en som innehåller cefotaxim 1 mg/L och en som innehåller ceftazidim 1 mg/L (16). Flera kommersiella screening-agarmedier har jämförts med den här referensmetoden, och de visar god prestanda när det gäller detektion av ESBL_A (17, 18). Det är dock värt att notera att känsligheten för detektion av ESBL_M är sämre med de kommersiella agarscreeningsmetoderna. Det beror på att man ofta har lagt till en hämmare av AmpC i agarn för att göra metoden mer specifik för detektion av ESBL_A. Orsaken till detta är att man i många länder utanför Norden i första hand önskar detektera ESBL_A.

Screeningmetoder för Enterobacteriaceae med ESBL_{CARBA}

ESBL_{CARBA} kan oftast påvisas med de metoder som beskrivs ovan, eftersom de i de allra flesta fall medför resistens även mot cefalosporiner. Kommersiella plattor som innehåller karbapenemer har högre specificitet men sämre känslighet för detektion av karbapenemaser (19). Ett undantag är karbapenemas av typ OXA-48, som ibland kan orsaka låggradig karbapenemresistens utan samtidig cefalosporinresistens (i de fall stammen inte samtidigt bär på en ESBL_A) (19). Karbapenemaser av denna kategori kan vara svåra att detektera med selektiva plattor som innehåller en cefalosporin. För de laboratorier som vill detektera OXA-

48 rekommenderas kommersiella screeningplattor för karbapenemaser (innehåller oftast ertapenem), in-house-screeningplattor med tillsats av ertapenem eller låg koncentration av meropenem i mediet (0,25 mg/L). Alternativt kan man göra en odling på exempelvis MacConkey med en meropenemlapp i primärstryket.

Epidemiologisk typning

Folkhälsomyndigheten rekommenderar att man utför epidemiologisk typning av alla ESBL-producerande isolat från slutenvården och särskilda boenden för att så tidigt som möjligt kunna upptäcka ett utbrott. Man rekommenderar också att laboratorier samarbetar, så att de som inte har tillgång till adekvat metodik tar hjälp av laboratorier som kan utföra denna typ av analyser. Misstänkta utbrott bör alltid verifieras med PFGE. På sikt kan det även bli aktuellt att använda helgenomsekvensering som referensmetod. Laboratorierna bör dessutom skicka isolat som orsakat utbrott med fem eller fler fall till Folkhälsomyndigheten för vidare karaktärisering, arkivering i stamkollektion och registrering i en nationell databas. ESBL_{CARBA}-isolat bör alltid skickas till Folkhälsomyndigheten.

Pulsfältsgeloelektrofores och automatiserad rep-PCR

Pulsfältsgeloelektrofores (PFGE) är referensmetod för epidemiologisk typning av ESBL-producerande tarmbakterier. En studie från SMI har visat att en kommersiell metod, DiversiLab, har hög känslighet för att identifiera isolat som har bedömts som besläktade vid analys med PFGE, men den har inte lika god upplösning som PFGE (20). Framför allt klarar DiversiLab inte alltid av att skilja på isolat som tillhör den mycket vanliga klonen *E. coli* sekvenstyp 131 (ST131). En fördel med DiversiLab är samtidigt att metoden är betydligt snabbare och till stor del automatiserad, inklusive tolkningssteget. En nackdel är att det inte finns någon internationell konsensus om typbeteckningar, vilket gör det svårt att göra jämförelser och tolkningar på nationell och internationell nivå.

Multi-locus sequence typing

Multi-locus sequence typing (MLST) har blivit en rutinmetod för fylogenetiska studier av ESBL-producerande bakterier, inklusive ESBL_{CARBA}, men metoden har inte tillräckligt hög upplösning för att kunna användas för utbrottsutredningar. Metoden kräver också stora resurser och är därför i nuläget framför allt intressant för referenslaboratorier och för forskningsbruk. Även helgenomsekvensering blir tillgängligt i allt större grad, men kostnaderna är än så länge för höga för kliniska laboratorier. Dessutom krävs det avancerad bioinformatik för att tolka de data som metoden genererar.

Övriga metoder

Det finns också andra metoder som föreslagits i den vetenskapliga litteraturen på området. Till dessa metoder hör Multiple Loci VNTR Analysis (MLVA), den kommersiella biokemiska PhenePlate (PhP)-metoden, icke-kommersiella system baserade på repetitiv PCR (rep-PCR) samt den nyligen beskrivna metoden ligation-mediated PCR (LM-PCR) (21). En relativt ny svensk studie jämförde MLVA och PhP med PFGE på kliniska isolat av *E. coli* och visade att MLVA stämde bättre överens med PFGE än med PhP-metoden (22). Samtidigt sågs flera exempel på att isolat föll ut som lika med PFGE men hamnade i olika MLVA-grupper. Det innebär i praktiken att man kan un-

derskatta möjliga utbrott. Vi saknar också i nuläget systematiska jämförelser av PFGE mot in-house-metoder av rep-PCR. Dessutom är metoderna svåra att standardisera.

Principen för LM-PCR är att man först klyver genomiskt DNA, sedan ligerar till bestämda fragment och slutligen utför PCR för att kopiera upp ligeringsprodukten. Man kan sedan i analyssteget antingen använda gelelektrofores för att jämföra de uppkopierade fragmenten eller så kallad high-resolution melting point analysis (HRM), vilket gör att man kan utföra hela analysen på en realtids-PCR-plattform. Den nämnda studien av Woksepp och medarbetare visade att alla isolat som tillhörde den vanliga ESBL-klonen ST131 också tillhörde samma LM-PCR-grupp. Man såg också att metoderna stämde bra överens även för flera andra mindre PFGE-kluster, medan isolat som var icke-relaterade med PFGE tillhörde unika LM-PCR-grupper. Sammantaget verkar den nya metoden lovande, även om det skulle vara önskvärt med en utvärdering mot större stamkollektioner och andra arter. Nackdelen med metoden är att det är svårt att bygga en databas för jämförelser.

Plasmidtypning

Spridning av plasmider kan ibland försvåra detektion av utbrott när den epidemiologiska typningen riktar in sig endast på bakterieisolat. Sedan flera år finns ett PCR-baserat plasmidtypningsprotokoll tillgängligt (23). Detta protokoll baserar sig på detektion av plasmidernas replikationsmekanism (replikon). Ett huvudproblem med dagens plasmidtypningsprotokoll är dock att metoden har dålig upplösning (de flesta plasmider med gener för ESBL tillhör ett begränsat antal replikontyper). Det innebär att bevisvärdet för plasmidspridning är mycket lågt om man påvisar samma replikontyp hos två isolat. Ett annat problem är att många isolat har multipla plasmider och att det är svårt att avgöra exakt vilken av plasmiderna som kan associeras med ESBL-genen.

På senare tid har det utvecklats en del nya metoder som gör det lättare att karakterisera plasmider – bland annat metoder för plasmid-MLST (24, 25) och restriktionsklyvning, där man jämför bandmönster (plasmid RFLP) (26). Dessa metoder är användbara för forskning och möjligen på referenslaboratorier, men i nuläget är de för komplicerade för att fungera som rutinmetoder på kliniska laboratorier.

Tabell 6. Sammanfattning av fördelar och nackdelar med olika typningsmetoder.

Epidemiologisk typningsmetod	Fördelar	Nackdelar	Referens
PFGE	Referensmetod. Kan ligga till grund för databashantering.	Arbetskrävande, subjektiv bedömning, ingen internationell nomenklatur.	20
MLST	Kan jämföras mellan laboratorier, objektiv metod, kan ligga till grund för databashantering.	Arbetskrävande, dyr, för låg upplösning.	
In-house rep-PCR	Relativt enkel att utföra.	Låg reproducerbarhet, subjektiv, kan inte ligga till grund för databashantering.	
Automatiserad rep-PCR	Objektiv analys, i stor grad automatiserad, kan ligga till grund för databashantering.	Dyr utrustning, bindning till en leverantör, inte optimal upplösning.	20
PhenePlate metoden	Billig, enkel att utföra, kan ligga till grund för databashantering.	Sämlre korrelation med guldstandard, metoden ej anpassad till bra analysprogram.	22
MLVA	Saknas tillräckligt underlag för utvärdering.		22
LM/PCR	Saknas tillräckligt underlag för utvärdering.		21
Helgenom-sekvensering	Saknas tillräckligt underlag för utvärdering.		

Referenser

- Vading M, Samuelson Ø, Haldorsen B, Sundsfjord AS, Giske CG. Comparison of disk diffusion, Etest and VITEK2 for detection of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* with the EUCAST and CLSI breakpoint systems. Clin Microbiol Infect. 2011;17(5):668-74.
- European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. EUCAST guidelines for detection of resistance mechanisms and specific resistances of clinical and/or epidemiological importance. V1.0. January 2013
- Giske CG, Gezelius L, Samuelson Ø, Warner M, Sundsfjord A, Woodford N. A sensitive and specific phenotypic assay for detection of metallo- β -lactamases and KPC in *Klebsiella pneumoniae* with the use of meropenem disks supplemented with aminophenylboronic acid, dipicolinic acid and cloxacillin. Clin Microbiol Infect. 2011;17(4):552-6
- Glupczynski Y, Huang TD, Bouchahrouf W, Rezende de Castro R, Bauraing C, Gérard M, Verbruggen AM, Deplano A, Denis O, Bogaerts P. Rapid emergence and spread of OXA-48- producing carbapenem-resistant Enterobacteriaceae isolates in Belgian hospitals. Int J Antimicrob Agents. 2012;39(2):168-72
- Birkett CI, Ludlam HA, Woodford N, Brown DF, Brown NM, Roberts MT, Milner N, Curran MD. Real-time TaqMan PCR for rapid detection and typing of genes encoding CTX-M extended- spectrum beta-lactamases. J Med Microbiol. 2007;56(Pt 1):52-5.
- Jones CH, Ruzin A, Tuckman M, Visalli MA, Petersen PJ, Bradford PA. Pyrosequencing using the single-nucleotide polymorphism protocol for rapid determination

- of TEM- and SHV-type extended-spectrum beta-lactamases in clinical isolates and identification of the novel beta-lactamase genes bla_{SHV-48}, bla_{SHV-105}, and bla_{TEM-155}. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53(3):977-86.
7. Brolund A, Wisell KT, Edquist PJ, Elfström L, Walder M, Giske CG. Development of a real-time SYBRGreen PCR assay for rapid detection of acquired AmpC in Enterobacteriaceae. *J Microbiol Methods.* 2010;82(3):229-33.
 8. Swayne RL, Ludlam HA, Shet VG, Woodford N, Curran MD. Real-time TaqMan PCR for rapid detection of genes encoding five types of non-metallo- (class A and D) carbapenemases in Enterobacteriaceae. *Int J Antimicrob Agents.* 2011;38(1):35-8
 9. Monteiro J, Widen RH, Pignatari AC, Kubasek C, Silbert S. Rapid detection of carbapenemase genes by multiplex real-time PCR. *J Antimicrob Chemother.* 2012;67(4):906-9
 10. Mendes RE, Kiyota KA, Monteiro J, Castanheira M, Andrade SS, Gales AC, Pignatari AC, Tufik S. Rapid detection and identification of metallo-beta-lactamase-encoding genes by multiplex real-time PCR assay and melt curve analysis. *J Clin Microbiol.* 2007;45(2):544-7.
 11. Cuzon G, Naas T, Bogaerts P, Glupczynski Y, Nordmann P. Evaluation of a DNA microarray for the rapid detection of extended-spectrum β -lactamases (TEM, SHV and CTX-M), plasmid-mediated cephalosporinases (CMY-2-like, DHA, FOX, ACC-1, ACT/MIR and CMY-1-like/MOX) and carbapenemases (KPC, OXA-48, VIM, IMP and NDM). *J Antimicrob Chemother.* 2012;67(8):1865-9.
 12. Naas T, Cuzon G, Bogaerts P, Glupczynski Y, Nordmann P. Evaluation of a DNA microarray (Check-MDR CT102) for rapid detection of TEM, SHV, and CTX-M extended-spectrum β -lactamases and of KPC, OXA-48, VIM, IMP, and NDM-1 carbapenemases. *J Clin Microbiol.* 2011;49(4):1608-13
 13. Hrabák J, Studentová V, Walková R, Zemlicková H, Jakubu V, Chudácková E, Gniadkowski M, Pfeifer Y, Perry JD, Wilkinson K, Bergerová T. Detection of NDM-1, VIM-1, KPC, OXA-48, and OXA-162 carbapenemases by matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry. *J Clin Microbiol.* 2012;50(7):2441-3.
 14. Nordmann P, Poirel L, Dortet L. Rapid Detection of Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Emerg Infect Dis.* 2012;18(9):1503-7.
 15. Titelman E, Iversen A, Kahlmeter G, Giske CG. Antimicrobial susceptibility to parenteral and oral agents in a largely polyclonal collection of CTX-M-14 and CTX-M-15-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. *APMIS.* 2011;119(12):853-63.

16. Valverde A, Coque TM, Sánchez-Moreno MP, Rollán A, Baquero F, Cantón 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.
17. Paniagua R, Valverde A, Coque TM, Baquero F, Cantón R. Assessment of prevalence and changing epidemiology of extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae fecal carriers using a chromogenic medium. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2010;67(4):376-9.
18. Huang TD, Bogaerts P, Berhin C, Guisset A, Glupczynski Y. Evaluation of Brilliance ESBL agar, a novel chromogenic medium for detection of extended-spectrum-beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae. *J Clin Microbiol.* 2010;48(6):2091-6.
19. Nordmann P, Gniadkowski M, Giske CG, Poirel L, Woodford N, Miriagou V; European Network on Carbapenemases. Identification and screening of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18(5):432-8
20. Brolund A, Hægglman S, Edquist PJ, Gezelius L, Olsson-Liljequist B, Wisell KT, Giske CG. The DiversiLab system versus pulsed-field gel electrophoresis: characterisation of extended spectrum β -lactamase producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. *J Microbiol Methods.* 2010;83(2):224-30.
21. Woksepp H, Jernberg C, Tärnberg M, Ryberg A, Brolund A, Nordvall M, Olsson-Liljequist B, Wisell KT, Monstein HJ, Nilsson LE, Schön T. High-resolution melting-curve analysis of ligation-mediated real-time PCR for rapid evaluation of an epidemiological outbreak of extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. *J Clin Microbiol.* 2011;49(12):4032-9.
22. Christiansson M, Melin S, Matussek A, Löfgren S, Söderman J. MLVA is a valuable tool in epidemiological investigations of *Escherichia coli* and for disclosing multiple carriage. *Scand J Infect Dis.* 2011;43(8):579-86.
23. Carattoli A, Bertini A, Villa L, Falbo V, Hopkins KL, Threlfall EJ. Identification of plasmids by PCR-based replicon typing. *J Microbiol Methods.* 2005;63(3):219-28
24. García-Fernández A, Villa L, Moodley A, Hasman H, Miriagou V, Guardabassi L, Carattoli A. Multilocus sequence typing of IncN plasmids. *J Antimicrob Chemother.* 2011;66(9): 1987-91
25. Villa L, García-Fernández A, Fortini D, Carattoli A. Replicon sequence typing of IncF plasmids carrying virulence and resistance determinants. *J Antimicrob Chemother.* 2010;65(12):2518-29.
26. Baudry PJ, Mataseje L, Zhanel GG, Hoban DJ, Mulvey MR. Characterization of plasmids encoding CMY-2 AmpC beta-lactamases from *Escherichia coli* in Canadian intensive care units. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2009;65(4):379-83.

DEL 3

Vårdhygien

Risikfaktorer för att sprida och förvärva Enterobacteriaceae med ESBL

Det är viktigt att känna till vilka riskfaktorer som bidrar till att sprida Enterobacteriaceae med ESBL. Den kunskapen behövs för att man ska kunna besluta om vårdhygieniska åtgärder och välja ut vilka patientgrupper som ska screenas.

Det finns ett stort antal publikationer som tar upp riskfaktorer för kolonisation och infektion samt smittspridning av ESBL_A-producerande Enterobacteriaceae. Vi ser nu att ESBL_{CARBA} följer samma mönster som tidigare har beskrivits för ESBL_A. Med det menar vi att de tidigaste studierna i båda fallen främst handlar om utbrott med ESBL-producerande spridningsbenägna stammar av *K. pneumoniae* på sjukhus och inom särskilda boenden. När de ESBL-producerande bakterierna sedan blir vanligare, kommer det nya studier med hög evidensgrad. Dessa studier fokuserar på patienter med bakterier som tillhör flera olika arter av Enterobacteriaceae i såväl slutenvård som öppenvård. Generna för ESBL-produktion sprids också både till nya stammar och arter. Idag är *E. coli* den dominerande arten med ESBL_A-produktion och eftersom den är vanligare i normalfloran hos i övrigt friska personer så ökar smittan inom samhället utanför sjukvården (1,2,3). Sannolikt är mycket av den kunskap som numera finns om ESBL_A giltig även för ESBL_{CARBA}.

Trots att ESBL-producerande bakterier bärs i tarmen saknas studier som undersöker riskfaktorer förknippade med tarmsmitta. Få eller inga studier tar fasta på detta, även om man ofta lyfter fram bristande hand- och livsmedelshygien som en risk såväl för allmänheten i samhället som i vårdmiljön. Livsmedelburen smitta av ESBL_A-producerande *K. pneumoniae* på sjukhus finns dock beskriven (4).

Risikfaktorer för spridning av ESBL-producerande Enterobacteriaceae inom vården

De riskfaktorer som bidrar till att sprida ESBL-producerande Enterobacteriaceae inom vården är samma faktorer som rapporterats för andra multiresistenta bakterier (MRB), (5-12). Särskilt lyfts följande riskfaktorer fram:

- Bristande följsamhet till basala hygienrutiner
- Hög förekomst av ESBL-producerande bakterier men även generell hög förekomst av MRB
- Hög beläggningsgrad
- Låg kvot för bemanning/beläggning
- Generell hög antibiotikaanvändning, särskilt av 3:e generationens cefalosporiner och fluorokinoloner

Faktorer hos en patient med ESBL-producerande Enterobacteriaceae som medför ökad risk för smittspridning

Risken för smittspridning från en patient med ESBL-producerande Enterobacteriaceae ökar om patienten har (5-12):

- diarré
- feces- eller urininkontinens
- KAD/RIK
- bukdränage, stomi, PEG
- tracheostoma, omlägningskrävande sår.

Faktorer hos patienter som ökar risken för infektion och bärarskap med ESBL-producerande Enterobacteriaceae

Flertalet studier över faktorer som ökar risken för att en patient ska få en infektion med eller bär på ESBL-producerande Enterobacteriaceae är utförda i länder med betydligt högre förekomst av ESBL-producerande bakterier än i Sverige, inte minst inom vården. Om samtliga dessa riskfaktorer är relevanta för svenska patienter återstår att visa. Studierna är oftast utförda på patienter antingen inom öppen vård (13-18) eller inom slutenvård (5,6,12,19-26).

Sammantaget innebär de att följande riskfaktorer bör beaktas för patienter såväl inom öppen som slutenvård:

- Ålder över 60 år
- Diabetes
- Recidiverande UVI
- KAD
- Nylig vistelse i ett land med hög ESBL-förekomst, särskilt om patienten sjukhusvårdats under vistelsen
- Nylig sjukhusvård och särskilt om den har varit långvarig
- Sjukhemsvistelse
- Nylig antibiotikabehandling, särskilt med tredje generationens cefalosporiner och fluorokinoloner, inte minst vid kombinationsbehandling med dessa; för ESBL_{CARBA} nämns karbapenemer allt oftare

För patienter som vårdas inom slutenvård omnämns ofta dessutom nedanstående riskfaktorer. Vissa bör även kunna gälla för särskilda boenden:

- Vård i rum som delas med en annan patient som bär på en ESBL-producerande bakterie
- Intensivvård, särskilt vid samtidig respiratorvård och assisterad nutrition
- Katetrar och dränage, särskilt multipla sådana (till exempel galldränage, KAD, centrala infarter, tracheostoma)

- Svår bakomliggande sjukdom, till exempel organtransplantation, malignitet, njursvikt
- Endoskopisk undersökning; svenska riktlinjer för rengöring av endoskop gör dock denna smittväg osannolik i Sverige

Referenser

1. Cantón R, Coque TM. The CTX-M beta-lactamase pandemic. *Curr Opin Microbiol*. 2006 Oct;9(5):466-75.
2. Huang TD, Berhin C, Bogaerts P, Glupczynski Y; on behalf of a multicentre study group. Prevalence and mechanisms of resistance to carbapenems in Enterobacteriaceae isolates from 24 hospitals in Belgium. *J Antimicrob Chemother*. 2013 Apr 3. [Epub ahead of print].
3. Glupczynski Y, Huang TD, Bouchahrouf W, Rezende de Castro R, Bauraing C, Gérard M, Verbruggen AM, Deplano A, Denis O, Bogaerts P. Rapid emergence and spread of OXA-48- producing carbapenem-resistant Enterobacteriaceae isolates in Belgian hospitals. *Int J Antimicrob Agents*. 2012 Feb;39(2):168-72.
4. Calbo E, Freixas N, Xercavins M, Riera M, Nicolás C, Monistrol O, Solé Mdel M, Sala MR, Vila J, Garau J. Foodborne nosocomial outbreak of SHV1 and CTX-M-15-producing *Klebsiella pneumoniae*: epidemiology and control. *Clin Infect Dis*. 2011; 52(6):743–9.
5. European Centre for Disease Prevention and Control. Risk assessment on the spread of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (CPE) through patient transfer between healthcare facilities, with special emphasis on cross-border transfer. Stockholm: ECDC; 2011.
6. Ben-David D, Masarwa S, Navon-Venezia S, Mishali H, Fridental I, Rubinovitch B, Smollan G, Carmeli Y, Schwaber MJ; Israel PACF CRKP (Post-Acute-Care Facility Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae*) Working Group. Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in post- acute-care facilities in Israel. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2011; 32(9):845–53.
7. Kaier K, Meyer E, Dettenkofer M, Frank U. Epidemiology meets econometrics: using time- series analysis to observe the impact of bed occupancy rates on the spread of multidrug- resistant bacteria. *J Hosp Infect*. 2010; 76(2):108–13.
8. Laurent C, Rodriguez-Villalobos H, Rost F, Strale H, Vincent JL, Deplano A, Struelens MJ, Byl B. Intensive care unit outbreak of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* controlled by cohorting patients and reinforcing infection control measures. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2008; 29(6):517–24.
9. Lee SO, Lee ES, Park SY, Kim SY, Seo YH, Cho YK. Reduced use of third-generation cephalosporins decreases the acquisition of extended-spectrum betalactamase-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004; 25(10):832–7.

10. Patel G, Huprikar S, Factor SH, Jenkins SG, Calfee DP. Outcomes of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection and the impact of antimicrobial and adjunctive therapies Infect Control Hosp Epidemiol. 2008; 29(12):1099–106.
11. Patterson JE, Hardin TC, Kelly CA, Garcia RC, Jorgensen JH. Association of antibiotic utilization measures and control of multiple-drug resistance in *Klebsiella pneumoniae*. Infect Control Hosp Epidemiol 2000; 21(7):455–8.
12. Schwaber MJ, Klarfeld-Lidji S, Navon-Venezia S, Schwartz D, Leavitt A, Carmeli Y. Predictors of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* acquisition among hospitalized adults and effect of acquisition on mortality Antimicrob Agents Chemother. 2008; 52(3):1028–33.
13. Ben-Ami R, Rodríguez-Baño J, Arslan H, Pitout JD, Quentin C, Calbo ES, Azap OK, Arpin C, Pascual A, Livermore DM, Garau J, Carmeli Y. A multinational survey of risk factors for infection with extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in nonhospitalized patients. Clin Infect Dis. 2009; 49(5):682–90.
14. Colodner R, Rock W, Chazan B, Keller N, Guy N, Sakran W et al. Risk factors for the development of extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria in non-hospitalized patients. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2004; 23(3):163–7.
15. Ena J, Arjona F, Martinez-Peinado C, Lopez-Perezagua Mdel M, Amador C. Epidemiology of urinary tract infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. Urology 2006; 68(6):1169–74.
16. Kang CI, Wi YM, Lee MY, Ko KS, Chung DR, Peck KR, Lee NY, Song JH. Epidemiology and Risk Factors of Community Onset Infections Caused by Extended-Spectrum beta-Lactamase-Producing *Escherichia coli* Strains. J Clin Microbiol. 2012; 50(2):312–7
17. Rodríguez-Baño J, Navarro MD. Extended-spectrum beta-lactamases in ambulatory care: a clinical perspective Clin Microbiol Infect. 2008; 14 Suppl 1:104–10.
18. van der Bij AK, Pitout JD. The role of international travel in the worldwide spread of multiresistant Enterobacteriaceae. J Antimicrob Chemother. 2012; 67(9):2090–100.
19. Lytsy B, Lindbäck J, Torell E, Sylvan S, Velicko I, Melhus A. A case-control study of risk factors for urinary acquisition of *Klebsiella pneumoniae* producing CTX-M-15 in an outbreak situation in Sweden. Scand J Infect Dis. 2010 Jul; 42(6-7):439–44.
20. Carbonne A, Thiolet JM, Fournier S, Fortineau N, Kassis-Chikhani N, Boytchev I, Aggoune M, Segulier JC, Senechal H, Tivolacci MP, Coignard B, Astagneau P, Jarlier V. Control of a multi-hospital outbreak of KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* type 2 in France, September to October 2009. Euro Surveill. 2010; 15(48). pii: 19734.
21. Cassier P, Lallechère S, Aho S, Astruc K, Neuwirth C, Piroth L, Chavanet P. Cephalosporin and fluoroquinolone combinations are highly associated with CTX-M beta-lactamase-producing *Escherichia coli*: a case-control study in a French teaching hospital. Clin Microbiol Infect. 2011; 17(11):1746–51.

22. Jeon MH, Choi SH, Kwak YG, Chung JW, Lee SO, Jeong JY, Woo JH, Kim YS. Risk factors for the acquisition of carbapenem-resistant *Escherichia coli* among hospitalized patients. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2008; 62(4):402–6.
23. Marchaim D, Gottesman T, Schwartz O, Korem M, Maor Y, Rahav G, Karplus et al. National multicenter study of predictors and outcomes of bacteremia upon hospital admission caused by Enterobacteriaceae producing extended-spectrum beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54(12):5099-104.
24. Pena C, Pujol M, Ricart A, Ardanuy C, Ayats J, Linares J et al. Risk factors for faecal carriage of *Klebsiella pneumoniae* producing extended spectrum betalactamase (ESBL-KP) in the intensive care unit. *J Hosp Infect* 1997; 35(1):9–16.
25. Schwaber MJ, Klarfeld-Lidji S, Carmeli Y. National multicenter study of predictors and outcomes of bacteremia upon hospital admission caused by Enterobacteriaceae producing extended-spectrum beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010; 54(12):5099–104.
26. Schechner V, Kotlovsky T, Tarabeia J, Kazma M, Schwartz D, Navon-Venezia S, Carmeli Y. Predictors of rectal carriage of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) among patients with known CRE carriage at their next hospital encounter. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2011; 32(5):497–503.
27. Wiener-Well Y, Rudensky B, Yinnon AM, Kopuit P, Schlesinger Y, Broide E, Lachish T, Raveh D. Carriage rate of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in hospitalised patients during a national outbreak. *J Hosp Infect*. 2010; 74(4):344–9.

Handläggning av patienter med ESBL-producerande Enterobacteriaceae

För direkt handläggning av patienter hänvisas alltid till lokala PM från smittskydds- respektive vårdhygienheter.

För vård av patienter som bär på ESBL-producerande Enterobacteriaceae bör man alltid beakta i vilken typ av verksamhet patienten vårdas, bedöma om patienten har några riskfaktorer som ökar risken för smittspridning och anpassa de vårdhygieniska åtgärderna därefter. Så långt det är möjligt bör man ta till omfattande vårdhygieniska åtgärder för patienter med ESBL_{CARBA}-producerande Enterobacteriaceae, eftersom dessa bakterier är resistenta mot så gott som alla registrerade antibiotika. Det medicinska omhändertagandet får dock aldrig hindras eller försenas för att man misstänker att en patient bär på en bakterie med ESBL eller ESBL_{CARBA}.

Det finns få kontrollerade studier med hög evidensgrad för hur patienter med aktuell eller tidigare påvisat bärarskap med Enterobacteriaceae med ESBL bör vårdas. Förslag till handläggning i det här kunskapsunderlaget baseras därför i huvudsak på utbrottsrapporter, fallbeskrivningar och rekommendationer från experter med erfarenhet av arbete med ESBL-producerande bakterier samt praxis i Sverige avseende vård av patienter med multiresistenta bakterier.

För Enterobacteriaceae med ESBL_{CARBA} föreslås i nuläget mer omfattande vårdhygieniska interventioner för att motverka smittspridning än för övriga Enterobacteriaceae med ESBL_A respektive ESBL_M. Vi bedömer att även om följsamheten till Socialstyrelsens föreskrift om basala hygienrutiner (2007:19) enligt mätningar är relativt god så är den inte tillräckligt hög för att motverka smittspridning i vartenda möjligt fall. Det främsta skälet till mer omfattande vårdhygieniska interventioner är inte att dessa isolat över lag är mer virulenta eller spridningsbenägna än de med ESBL_A eller ESBL_M utan att det för ESBL_{CARBA} i många fall saknas effektiva behandlingsalternativ varför smittspridning inom vården av dessa bakterier skulle få mycket allvarliga konsekvenser. I nuläget är dessa bakterier fortfarande mycket ovanliga i Sverige. Med ökad förekomst och växande erfarenhet av vård av dessa patienter i svenska vårdmiljöer så kan dessa förslag till handläggning behöva omprövas. För Enterobacteriaceae med annan karbapenemresistens än ESBL_{CARBA}, särskilt om bakterien är så resistent att få eller inga behandlingsalternativ kvarstår, bör man utifrån en riskbedömning för smittspridning och konsekvenser som en sådan skulle medföra överväga att vidta vårdhygieniska åtgärder som vid ESBL_{CARBA}.

Viktigaste åtgärden för att förhindra smittspridning är att vårdpersonal konsekvent tillämpar basala hygienrutiner vid vård av alla patienter oavsett känd smitta. I Socialstyrelsens föreskrifter om basala hygienrutiner definieras den grundnivå som alla vårdverksamheter ska följa (SOSFS 2007:19). God handhygien hos personalen är den åtgärd som har störst betydelse för att hindra att Enterobacteriaceae med

ESBL sprider sig. Det beror på att bakterierna sprids via fekal-oral smitta, genom kontaktsmitta, och framför allt via förorenade händer. Även patienternas handhygien är viktig.

Internationella vårdhygieniska riktlinjer som enligt litteraturen visat sig kunna vara effektiva

Det finns få kontrollerade studier med hög evidensgrad som utvärderar vårdhygieniska åtgärder för att begränsa spridning av Enterobacteriaceae med ESBL (1). Det saknas också en enhetlig internationell vårdhygienisk terminologi, vilket gör en utvärdering ännu svårare (2).

Flertalet vårdhygieniska rekommendationer för att begränsa spridningen av ESBL-producerande tarmbakterier bygger på utbrottsrapporter och rekommendationer av experter. Erfarenheter av smittspridning med Enterobacteriaceae som bär ESBL_A har medfört att många länder nu inför väsentligt mer rigorösa riktlinjer för vård av patienter som bär på tarmbakterier med ESBL_{CARBA} än vad man tidigare haft för dem med ESBL_A. Syftet är främst att försöka begränsa smittspridning inom vården. En bidragande faktor till att man förordar mer omfattande vårdhygieniska åtgärder för ESBL_{CARBA} är dessa bakteriers uttalade resistens samt erfarenheter från länder där man sett en mycket snabb spridning när karbapenemasproducerande tarmbakterier har introducerats i vården (3-10).

Befintliga rekommendationer för ESBL_A, som även gäller i de nordiska länderna, fokuserar på riskfaktorer för smittspridning hos den smittade patienten. Ofta anser man att det är riskfritt om en patient enbart bär på bakterier med ESBL_{A/M} i feces om det inte finns några andra riskfaktorer för att de ska spridas. Däremot anser man som regel att det finns en risk att smittan sprids från patienter med riskfaktorer, särskilt från dem med diarré eller fecesinkontinens (se ovan, sidan 54). Successivt publiceras det rekommendationer för ESBL_{CARBA} och där ser man en samstämmig trend. I de flesta publikationerna anser man att patienter som bär på bakterier med ESBL_{CARBA} bör vårdas avskilt från övriga patienter samt vårdas av avdelad personal (3,4,6-9). Patienter med samma smitta (dvs de som ingår i samma smittkedja vid exempelvis utbrott) kan vårdas ihop och av samma personal. I USA har man tidigare begränsat dessa åtgärder till att gälla om resurser finns tillgängliga. Med en allt ökande förekomsten av karbapenemresistenta Enterobacteriaceae i USA och flera större utbrott har man svängt mot mer resurskrävande åtgärder, särskilt för sjukhus där förekomsten av ESBL_{CARBA} är låg (5). Många rekommendationer betonar vikten av aktiv screening, särskilt efter vård i land med ökad förekomst av dessa bakterier, liksom att man aktivt bör screena medpatienterna runt nyupptäckta fall (3,4,6-9). Länder som redan har haft en omfattande smittspridning lyfter fram vikten av att nya fall rapporteras till nationella myndigheter och att man tar fram nationella handlingsplaner (11,12).

Ökat behov av riskbedömning från fall till fall

Allt fler individer bär på ESBL-producerande tarmbakterier. Därför kommer behovet av en situationsanpassad riskbedömning att öka. Däremot behövs det inteolika, särskilt anpassade vårdhygieniska rutiner för de olika ESBL-kategorierna, med undantag för ESBL_{CARBA} av skäl som nämns ovan

De vårdhygieniska rekommendationerna bör styras av om det finns multiresistens inklusive karbapenemresistens eller resistensmekanismer som kan medföra allvarliga följder om bakterier som bär dessa resistensmekanismer sprids i vården. Därtill kan det spela roll vilken bakterieart som är multiresistent eller bär på en allvarlig resistensmekanism. Multiresistens hos Enterobacteriaceae, särskilt *K. pneumoniae*, anses ofta mer riskfyllt än hos icke-fermentativa gramnegativa stavar (*pseudomonas* m.fl.). En nyligen publicerad studie visar att *K. pneumoniae* med ESBL sprider sig lättare i vårdmiljö än *E. coli* med ESBL (13). Sist men inte minst påverkar vårdformen behovet av vårdhygieniska åtgärder, liksom om patienten har några riskfaktorer för smittspridning eller inte. Rekommendationerna bör även kunna tillämpas inom kommunal vård och omsorg, men bör anpassas så att vårdtagaren inte fråntas möjligheter till normalt socialt umgänge. Handläggningen av det enskilda fallet bör alltid ske ihop med berörd vårdhygien-/smittskyddsenshet.

Föreslagna rutiner vid screenodling

Provtagningslokaler

Prov tas från rectum eller feces. I förekommande fall kan det också vara aktuellt att ta prov från kateterurin, sår, bukdränage, trachealsekret etc.

Provtagning på patient vid inläggning på sjukhus

Patienter som ska läggas in på sjukhus bör screenodlas om de har:

- vårdats utomlands (minst de senaste 6 månaderna bör omfattas)
- vårdats i svensk vårdmiljö med ett pågående utbrott (minst de senaste 6 månaderna bör omfattas)
- tidigare påvisad infektion eller bärarskap av Enterobacteriaceae med ESBL_{CARBA}.

Dessutom bör man överväga rutinmässig screening av alla patienter när de läggs in på en enhet där smittspridning kan föra med sig en påtaglig risk för andra patienter, så som inom neonatologi, hematologi och intensivvård.

Personal behöver som regel inte screenodlas, eftersom det saknas studier som visar att ESBL har spridit sig till patienter från personal som är ESBL-bärare. Personal som är bärare av ESBL-producerande tarmbakterier kan arbeta utan restriktioner men ska följa vårdgivarens föreskrifter och Livsmedelsverkets föreskrifter för personal med mag- och tarmsymtom.

Föreslagna rutiner vid vård av patienter med ESBL-producerande bakterier

Följande förslag till handläggning är ett kondensat av dem som lyfts fram i litteraturen och lokala riktlinjer som idag tillämpas i Sverige.

Vid all vård

- Basala hygienrutiner ska tillämpas.
- Punktdesinfektion ska ske vid spill av kroppsvätskor.
- Vårdtagare och besökare informeras om vikten av god handhygien.
- Vårdtagare bör få hjälp med handhygien om det behövs.
- Vårdpersonal rengör och desinfekterar regelbundet tagställen i patientens närhet om det inte finns lokal överenskommelse om att annan personal utför detta.
- Tvätt och avfall hanteras som för övriga patienter.
- Patienter med samma smitta (dvs. de som ingår i samma smittkedja vid exempelvis utbrott) kan vid behov vårdas tillsammans och dela personal, även i de fall enkelrum respektive avdelad personal föreslås. Samråd med vårdhygien-/smittskydds-enhet.

Vård av patient med infektion eller bärarskap av Enterobacteriaceae med ESBL_{A/M}

- Patienter med diarré:
 - Vårdas på enkelrum med eget hygienutrymme
 - Serveras all mat och dryck på rummet
 - Vistas inte i gemensamma utrymmen på avdelningen
 - Patientnära vård utförs av en begränsad del av personalen. De bör inte hantera livsmedel för andra patienter under samma arbetspass
- Patienter med övriga riskfaktorer (se sidan 55):
 - Vårdas när så är möjligt på enkelrum med eget hygienutrymme
 - Om patienten delar toalett med andra desinfekteras den samt tagställen efter användning
 - Serveras all mat och dryck men kan äta tillsammans med andra patienter
 - Kan röra sig fritt på avdelningen förutsatt att eventuella sår är väl täckta och att de är urin- och feceskontinenta
 - Patientnära vård bör utföras av en begränsad del av personalen. De bör inte hantera livsmedel för andra patienter under samma arbetspass

- Patienter utan riskfaktorer
 - kan röra sig fritt på avdelningen
 - kan dela dusch och toalett med andra, toaletten samt tagställen desinfekteras efter användning.
 - serveras all mat och dryck, men kan äta tillsammans med övriga patienter
 - uppmärksammas på och informeras om vikten av god handhygien.

Vård av patient med aktuell eller tidigare påvisad Enterobacteriaceae med ESBL_{CARBA}

- Samråd alltid med berörd vårdhygien/smittskydds-enhet om vård för dessa patienter.
- Tidigare känd patient screenodlas vid inläggning.
- Patienterna vårdas på enkelrum med eget hygienutrymme.
- Patienterna serveras all mat och dryck på rummet.
- Patienterna bör inte vistas i gemensamma utrymmen på avdelningen.
- Så långt det är möjligt vårdas patienten av avdelad personal (= de sköter inga andra patienter). Om resurser saknas för att avdela personal utförs patientnära vård (= de kan sköta andra också men undvika till exempel att byta KAD och sköta sår) av en begränsad del av personalen. De bör inte heller hantera livsmedel för andra patienter under samma arbetspass.
- Vård på infektionsklinik kan vara ett alternativ till avdelad personal eftersom dessa kliniker har bättre förutsättningar, lokalmässigt och personalmässigt, för att begränsa smittspridning.
- Om resurser saknas för enkelrum och/eller avdelad personal kan återkommande screenodling av medpatienter inklusive utskrivningsodlingar behöva införas för att säkerställa att smittspridning ej sker i det fördolda. Det avgörs av berörd vårdhygien-/smittskydds-enhet.
- I de fall patienten är odlingsnegativ i screenodling vid återinläggning och man väljer att tillämpar mindre omfattande vårdhygieniska rutiner än vad som föreslås ovan screenodlas patienten regelbundet under vårdtiden, förslagsvis var 3:e–7:e dag samt vid utskrift från vårdenheten. Blir patienten odlingspositiv i ett sådant läge bör förnyad kontakt tas med berörd vårdhygien-enhet/smittskydds-enhet för råd om smittspårning och ändrade vårdrutiner.

Kommunikation till berörda vårdinstanser och anmälan enligt smittskyddslagen vid infektion eller bärarskap av Enterobacteriaceae med ESBL hos en patient

- Fynd av ESBL-producerande Enterobacteriaceae hos en patient dokumenteras med en tydlig journalanteckning och patienten informeras muntligt och skriftligt om bärarskapet.
- Vårdpersonalen ansvarar för att informera annan personal då det behövs.
- När en patient flyttas inom eller mellan vårdinstanser informeras mottagande enhet om patientens infektion eller bärarskap. Om patienten har lämnat en nylig screenin-godling och provsvaret ännu inte är klart informeras mottagande enheten om detta.
- Samtliga fynd av Enterobacteriaceae med ESBL ska av läkare vid laboratorium eller ansvarig vid diagnostiskt laboratorium som utför mikrobiologisk diagnostik anmälas enligt smittskyddslagen (= laboratorieanmälan).
- Samtliga fynd av Enterobacteriaceae med ESBL_{CARBA} ska av behandlande läkare anmälas enligt smittskyddslagen (= klinisk anmälan).

Smittspårning

Smittspårning bör alltid ske i nära dialog med den lokala vårdhygien-/smittskydds-enheten. Enligt smittskyddslagen föreligger smittspårningsplikt för behandlande läkare vid Enterobacteriaceae med ESBL_{CARBA} men inte vid ESBL_A resp ESBL_M.

Smittspårning utförs utöver det som specificeras enligt smittskyddslagen vid fynd hos en patient av Enterobacteriaceae med ESBL_A respektive ESBL_M:

- När man misstänker en vårdrelaterad smitta, till exempel vid en anhopning av fall under en begränsad period, bör man spåra smittan på initiativ av och under ledning av vårdhygien-/smittskydds-enhet.
- Odlingsprov tas alltid från rectum eller feces. I förekommande fall tas även prov från kateterurin, sår, bukdränage, trachealsekret eller motsvarande.

Vid fynd hos en patient av Enterobacteriaceae med ESBL_{CARBA}

- Vid nytt fynd av ESBL_{CARBA} är behandlande läkare enligt smittskyddslagen skyldig att tillse att smittspårning utförs. Samråd alltid med berörd vårdhygien-/smittskydds-enhet.
- Vid oväntat nytt fynd föreslås att alla patienter som vårdats samtidigt på enheten screenodlas.
- Odlingsprov tas alltid från rectum eller feces. I förekommande fall tas även prov från kateterurin, sår, bukdränage, trachealsekret eller motsvarande.
- Vid tecken på okontrollerad smittspridning bör man överväga ett tillfälligt stopp för att ta in nya patienter på enheten till dess smittspridningen är under kontroll.

Referenser

1. Goddard S och Muller MP. The efficacy of infection control interventions in reducing the incidence of extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae in the nonoutbreak setting: A systematic review. *Am J Infect Control*. 2011; 39(7):599–601.
2. Dettenkofer M, Ammon A, Astagneau P, Dancer SJ, Gastmeier P, Harbarth S, Humphreys H, Kern WV, Lyytikäinen O, Sax H, Voss A, Widmer AF. Infection control – a European research perspective for the next decade. *J Hosp Infect*. 2011; 77(1):7–10.
3. European Centre for Disease Prevention and Control. Risk assessment on the spread of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (CPE) through patient transfer between healthcare facilities, with special emphasis on cross-border transfer. Stockholm: ECDC; 2011.
4. Guidance on carbapenem resistance producers. Health and protection agency, United Kingdom. Hämtat från http://www.hpa.org.uk/webc/HPAwebFile/HPAweb_C/1294740725984. Hämtat i mars 2013.
5. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Guidance for Control of Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) - 2012 CRE Toolkit Hämtat från: <http://www.cdc.gov/hai/pdfs/cre/CRE-guidance-508.pdf> Hämtat i mars 2013
6. Ben-David D, Maor Y, Keller N, Regev-Yochay G, Tal I, Shachar D m.fl. Potential role of active surveillance in the control of a hospital-wide outbreak of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010; 31(6):620–6.
7. Carmeli Y, Akova M, Cornaglia G, Daikos GL, Garau J, Harbarth S m.fl. Controlling the spread of carbapenemase-producing Gram-negatives: therapeutic approach and infection control. *Clin Microbiol Infect* 2010; 16(2):102–11.
8. Kochar S, Sheard T, Sharma R, Hui A, Tolentino E, Allen G m.fl. Success of an infection control program to reduce the spread of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2009; 30(5):447–52
9. Laurent C, Rodriguez-Villalobos H, Rost F, Strale H, Vincent JL, Deplano A, Struelens MJ och Byl B. Intensive care unit outbreak of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* controlled by cohorting patients and reinforcing infection control measures. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2008; 29(6):517–24.
10. Grundmann H, Livermore DM, Giske CG, Canton R, Rossolini GM, Campos J, Vatopoulos A, Gniadkowski M, Toth A, Pfeifer Y, Jarlier V, Carmeli Y; CNSE Working Group. Carbapenem-non-susceptible Enterobacteriaceae in Europe: conclusions from a meeting of national experts. *Euro Surveill*. 2010; 15(46).
11. Vaux S, Carbonne A, Thiolet JM, Jarlier V, Coignard B; RAISIN and Expert Laboratories Groups. Emergence of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in France, 2004 to 2011. *Euro Surveill*. 2011; 16(22).

12. Schwaber MJ, Lev B, Israeli A, Solter E, Smollan G, Rubinovitch B m.fl. Containment of a country-wide outbreak of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in Israeli hospitals via a nationally implemented intervention. Clin Infect Dis 2011; 52(7):848–55.
13. Hilty M, Betsch BY, Bögli-Stuber K, Heiniger N, Stadler M, Küffer M, Kronenberg A, Rohrer C, Aebi S, Endimiani A, Droz S, Mühlemann K. Transmission Dynamics of Extended-Spectrum β -lactamase-Producing Enterobacteriaceae in the Tertiary Care Hospital and the Household Setting. Clin Infect Dis. 2012; 55(7):967-75

Bemötande av patienter med bärarskap av ESBL-producerande tarmbakterier

Att vara bärare av en antibiotikaresistent bakterie kan vara emotionellt påfrestande för individen, och påverka det dagliga livet. Det finns ett stort behov av stöd och information från hälso- och sjukvården för att den ESBL-bärande patienten ska bibehålla en god livskvalitet. För att undvika stigmatisering av patienter som är bärare av resistenta bakterier, och samtidigt undvika smittspridning, ska arbetssättet *Basala hygienrutiner* användas vid kontakt med alla patienter. Trots att detta är ett lagstadgat arbetssätt efterlevs det inte alltid fullt ut, vilket kan få som konsekvens att den ESBL-bärande patienten känner sig utpekad och särbehandlad. Genom en fördjupad kunskap hos hälso- och sjukvårdspersonalen kan förståelsen för patientens situation öka. Kunskapen kan leda till ett gott bemötande som bidrar till att stärka individen.

I studier som gjorts på patienter som blivit bärare av antibiotikaresistenta bakterier, såväl ESBL som MRSA, framkommer patientens upplevelse av särbehandling och stigmatisering från vårdpersonalens sida på grund av smittan (1-3). Det finns beskrivningar av hur patienter träffat hälso- och sjukvårdspersonal som upplevts som okunniga, och som dessutom varit respektlösa i bemötandet. (1,3). Vid vård på sjukhus rekommenderas utifrån lokala PM, på vissa indikationer att dessa patienter isoleras på enkelrum. I studier finns beskrivet att isoleringen kan vara en stressfaktor för patienterna, med upplevelsen av att vara fångslad och ensam. Det finns också beskrivet att de isolerade patienterna får färre besök av personalen än om man vårdas på icke-isoleringsrum, och med det finns risk för att få en sämre vård (2-5). Det förekommer att patienter inte vet orsaken till att de isoleras, och till att personalen använder sig av skyddsutrustning (6).

Att drabbas av en ESBL-producerande tarmbakterier kan vara emotionellt påfrestande för individen, och det berör såväl vardagslivet, närstående som synen på framtiden. Hos patienterna kan det förekomma känslor av skam och skuld, och också rädsla över att sprida smittan vidare (1).

För att kunna hantera sin livssituation är det av stor betydelse att den som drabbas av en ESBL-producerande bakterie får en god information av patientansvarig läkare när bärarskapet diagnostiserats. Om informationen är undermålig kan det resultera i rädsla och missförstånd hos patienten runt diagnosen, vilket kan få konsekvenser för det dagliga livet med personliga åtgärder som inte är adekvata eller nödvändiga (1).

För att förebygga smittspridning finns i Sverige arbetssättet *Basala hygienrutiner*, som ska användas till *alla* patienter/vårdtagare inom alla vårdformer (7, 8). Trots att detta är ett lagstadgat arbetssätt så förekommer bristande efterlevnad. Avvikelsena kan vara i form av alltför omfattande skyddsutrustning – ”rymdutstyr” – liksom för få, eller inga, hygienrutiner (1). Orsakerna kan variera, men en viktig faktor är bristande kunskap hos vårpersonalen. Kunskapsbristen rör såväl hygienrutiner som kunskap om antibiotikaresistenta bakterier (9).

I 1 § hälso- och sjukvårdslagen (SFS 1982:763) står att ”målet för hälso- och sjukvården är en god hälsa och en vård på lika villkor för hela befolkningen” (10). Det innebär att patienter som är bärare av ESBL-producerande tarmbakterier har rätt till samma goda vård som andra patienter. Om personalen använder *Basala hygienrutiner* till dem som drabbats av ESBL-producerande tarmbakterier behöver ingen känna sig särbehandlad och stigmatiserad – alla behandlas lika. Genom kunskap kan också förståelsen för patientens situation öka (1). Som kunskapsstöd för hälso- och sjukvårdspersonal finns i varje län en vårdhygienisk enhet som presenterar skriftlig dokumentation på sin hemsida, och därutöver bidrar med muntlig rådgivning.

I den nya patientsäkerhetslagen (SFS 2010:659) som trädde i kraft 1 januari 2011 beskrivs hälso- och sjukvårdspersonalens skyldigheter att lämna en ”individuellt anpassad information” till patienter. Det innebär att informationen ska förmedlas utifrån varje patients förutsättningar och förmåga att ta emot och ta till sig information. Den ska anpassas till den enskilda patientens individuella behov och måste därför varieras i både innehåll och utformning. Det betyder att i möjligaste mån anpassa språk, media och tillvägagångssätt till varje patients hälsotillstånd, mognad och erfarenhet, kognitiv förmåga, eventuell funktionsnedsättning och kulturell och språklig bakgrund. Kopplat till detta är olika former av återkoppling och uppföljning av om och hur patienten uppfattat den information som getts. Detta för att till exempel kunna förtydliga och komplettera informationen. Det är därför angeläget att försöka få en uppfattning om vilka föreställningar, farhågor och förväntningar enskilda patienter har på sin kontakt med vården (11).

Ett tillvägagångssätt för att efterleva patientsäkerhetslagens intentioner kan vara att boka in patienten för ett återbesök och där lämna informationen. En skriftlig information bör delas ut, och gås igenom med patienten. Då finns också möjligheten till en kommunikation mellan läkare och patient, som i lugn och ro kan få sina frågor besvarade, vilket är av stor vikt för patientens fortsatta dagliga liv (12,13). Som stöd i informationssituationen finns skriftlig information presenterad på hemsidorna hos smittskyddsenheter i varje län, inkluderande patientinformationsblad på ett enkelt och lättfattligt språk. Exempel på patientinformation kan ses hos Smittskydd Stockholm och Smittskyddsenheten i Västerbottens län (14-16).

Omhändertagandet av ESBL-bärande patienter kan förbättras om:

- personalen får undervisning om ESBL
- personalen får utbildning om *Basala hygienrutiner* och hur dessa används i det dagliga arbetet
- patienten får såväl muntlig som skriftlig information som är anpassad till hans/hennes situation.

Referenser

1. Wiklund S., Hallberg U., Kahlmeter G., Tammelin A. Living with extended-spectrum β -lactamase: a qualitative study of patient experiences. (Am J of Infect Contr. 2012 May (Epub ahead of print).
2. Andersson H., Lindholm C., Fossum B. MRSA – global threat and personal disaster: patients' experiences. *Int Nurs Rev*, 2011; 58, Issue 1: 47-53.
3. Baratt R L, Shaban R, Moyle W. Patient experience of source isolation: Lessons for clinical practice. *Contemporary Nurse*, 2011; 39(2): 180–193.
4. Knowles, H E. The experience of infection patients in isolation. *Nursing Times*, 1993; 89: 53-56.
5. Skyman E., Thunberg- Sjöström H., Hellström L. Patients' experiences of being infected with MRSA at a hospital and subsequently source isolated. *Scandinavian Journal of Caring Sciences*, 2010; 11: 1-7.
6. Newton JT., Constable D., Senior V. Patients perceptions of methicillin-resistant staphylococcus aureus and source isolation: a qualitative analysis of source-isolated patients. *Journal of Hospital Infection*, 2001; 48: 275-280.
7. SOSFS 2007:19 (M). *Socialstyrelsens föreskrift om Basal hygien inom hälso- och sjukvården m.m.* Stockholm, Socialstyrelsen.
8. Socialstyrelsen. Att förebygga vårdrelaterade infektioner. Ett kunskapsunderlag. ISBN: 91-85482-14-5. Socialstyrelsen, Stockholm. 2006: 69-73.
9. Lindberg M., Lindberg M., Skytt B., Högman M, Carlsson M. Attitudes toward patients with multidrug-resistant bacteria: scale development and psychometric evaluation. *Journal of Infection Prevention*, 2011; 5(12): 196-203.
10. SFS 1982:763. *Hälso- och sjukvårdslag*. Stockholm, Socialdepartementet.
11. Socialstyrelsen. Din skyldighet att informera och göra patienten delaktig Handbok för vårdgivare, verksamhetschefer och personal. ISBN 978-91-86585-42-6. Webbpublicerad www.socialstyrelsen.se, juli 2010.
12. Arborelius E, Krakau I, Bremberg S. Key factors in health counselling in the consultation. *Family Practice*, 1992; 9: 488-493.
13. Demak MM, Marshall HB. The doctor-patient relationship and counselling for preventive care. *Patient Education and Counseling*, 1987; 9: 5-24.
14. Smittskydd Stockholm. Frågor och svar ESBL. Stockholms läns landsting. Webbpublicerad 2008; <http://www.webbhotell.sll.se/Global/Smittskyddstockholm/Dokument/Publicerat/Trycksaker/esblqaa4.p df>

15. Smittskydd Stockholm. Patientinformation ESBL-bildande bakterier. Stockholms läns landsting. Webbpublicerad 2011; [http://www.webbhotell.sll.se/Global/Smittskyddstockholm/Dokument/PM- Anvisningar/ESBL/Patientinformation%20ESBL-bildande%20bakterier.pdf](http://www.webbhotell.sll.se/Global/Smittskyddstockholm/Dokument/PM-Anvisningar/ESBL/Patientinformation%20ESBL-bildande%20bakterier.pdf)

16. Vårdhygien och Smittskyddsenheten i Västerbottens län. ESBL-bildande bakterier. Vad är det? Hur förhindras smittspridningen? Uppdaterad januari 2011, webbpublicerad; <http://www.vll.se/Sve/Centralt/Standardsidor/V%C3%A5rdOchH%C3%A4lsa/Laboratoriemedicin/Nedladdningsboxar/Filer/ESLbroschyr%202011.pdf>

DEL 4

Behandling

Antibiotikastrategier för att motverka elektion av ESBL på sjukhus

Hur påverkar valet av antibiotika risken för kolonisation och framtida infektioner med ESBL-producerande bakterier? Och går det att minska risken för selektion genom att förändra antibiotikaföreskrivningen på ett sjukhus? Detta kapitel försöker besvara dessa frågor.

Bakgrund

Retrospektiva fall-kontrollstudier har visat att patienter som får antibiotika har större risk att drabbas av kolonisation och infektion med ESBL-producerande *Klebsiella pneumoniae* och *Escherichia coli*. De flesta studierna har identifierat andra och/eller tredje generationens cefalosporiner samt kinoloner som oberoende riskfaktorer (1–6). I några enstaka studier är det andra preparat eller grupper av antibiotika som faller ut, till exempel betalaktamantibiotika, aminoglykosider, vankomycin, metronidazol och karbapenemer (4–6). Resultaten för enstaka preparat och grupper måste tolkas försiktigt, eftersom studierna inte är randomiserade och ofta inkluderar ett litet antal patienter. Några prospektiva studier finns det ännu inte.

Mot bakgrund av detta har det gjorts ett antal antibiotikainterventioner med syfte att minska selektionen och förekomsten av cefalosporinresistenta Enterobacteriaceae, inklusive ESBL-producerande stammar. Tabell 7 sammanfattar 17 relevanta artiklar som genererades genom en litteratursökning i PubMed med sökorden: (ESBL OR extended-spectrum beta-lactamase OR cephalosporin resistance) AND (intervention OR restriction of cephalosporins) (7–22, 26). Alla dessa studier har ägt rum på sjukhus med pågående utbrott eller endemiskt hög förekomst av cefalosporinresistenta stammar. Den konkreta målsättningen har i de flesta fall varit att minska föreskrivningen av andra och/eller tredje generationens cefalosporiner genom att delvis ersätta dessa preparat med penicilliner i kombination med betalaktamashämmare (piperacillin-tazobaktam eller ampicillin-sulbactam).

Problem med att värdera effekten av interventionerna

De publicerade studierna har värderat effekten av den genomförda interventionen på olika sätt. Som regel har man presenterat och analyserat (1) förändringar i antibiotikaförbrukningen, (2) förändringar i förekomst av den resistens som föranledde interventionen (vanligen ESBL-producerande *K. pneumoniae*) och (3) oönskade förändringar i den lokala resistensepidemiologin som kan ha orsakats av interventionen ("collateral damage"). Resultaten är svåra att värdera och jämföra av flera skäl (23–25):

- Grundförutsättningarna skiljer sig avsevärt åt mellan studierna när det gäller antibiotikaförbrukning, resistensläge och patientmaterial. Många interventioner omfattar hela sjukhus av varierande storlek, andra enstaka intensivvårdsavdelningar.

- Förändringar av antibiotikaförbrukningen redovisas nästan uteslutande med before-and-after-analys men med stora variationer i valet av jämförelseperioder. I vissa fall används flera olika jämförelseperioder inom samma studie för olika preparat eller för olika sjukhus.
- Förändringar i resistensläget analyseras i samtliga studier med before-and-after-analys men även här med mycket varierande jämförelseperioder. I vissa fall värderas effekten inom en period av tre månader direkt efter interventionsstarten. I andra studier har man valt att använda en ”lag-fas” på månader till år (en period efter interventionsstarten som motsvarar implementeringen av interventionen och inte räknas med i analysen).
- Förändringar i resistensläget beräknas ofta utifrån ett litet antal bakterieisolat. Dessutom är naturförloppet för ett utbrott med resistenta bakterier och den naturliga variationen av det endemiska resistensläget okända.
- Analysen av collateral damage omfattar i de flesta studier endast ett fåtal antibiotika- och bakteriearter, ofta med ett litet antal isolat och med en uppföljningsperiod på ≤ 12 månader. Fördröjd resistensutveckling och resistens mot andra antibiotika och/eller hos andra arter än de undersökta kan därför inte uteslutas.
- I många fall har sjukhusen ökat de vårdhygieniska insatserna samtidigt eller i nära anslutning till interventionen. Även i de fall där det inte har förekommit någon egentlig vårdhygienisk intervention kan en utbrottsituation i sig, eller vetenskapen om en pågående antibiotikaintervention, ha medfört ökad följsamhet till de föreskrivna hygienrutinerna. Det kan ha påverkat förloppet av ett sjukhusutbrott i hög grad, särskilt vid monoklonala utbrott.

Resultaten från de genomförda interventionerna

Majoriteten av studierna (15 av 17) har visat minskad förekomst av cefalosporin-resistenta Enterobacteriaceae sedan förskrivningen av andra och/eller tredje generationens cefalosporiner har minskat. Fjorton av studierna har visat en signifikant reduktion av resistenta *K. pneumoniae*, men endast fyra har kunnat visa en statistiskt signifikant reduktion av resistenta *E. coli*. Det kan delvis bero på att frekvensen av resistenta *E. coli* har varit lägre före interventionerna, vilket gör det svårare att påvisa en signifikant minskning. Fyra av studierna har rapporterat collateral damage i form av ökad resistens mot sådana preparat som har använts i högre utsträckning efter interventionen: imipenemresistenta *P. aeruginosa* (19), kinolonresistenta *P. aeruginosa* (19), kinolonresistenta *P. aeruginosa* och *E. coli*, ampicillin-sulbactamresistenta *A. baumannii* (10, 13) samt piperacillin-tazobaktamresistenta *P. aeruginosa* och *E. coli* (14). I en studie sågs en ökning av penicillinasproducerande *K. pneumoniae* (9). Andra studier har visat att resistensen mot ersättningspreparaten har minskat (7, 9, 16, 22).

Två studier har dragit slutsatsen att interventionen inte har haft önskad effekt (11,15). Den ena studien rapporterade en ökad frekvens av ESBL-producerande *K. pneumoniae* under interventionsfasen jämfört med preinterventionsfasen (32 respektive 8 procent) och collateral damage i form av en ökad imipenemresistens hos *P. aeruginosa*. Men

i postinterventionsfasen sågs tvärtom en minskning av ESBL-producerande *K. pneumoniae* jämfört med interventionsfasen (21 respektive

31 procent) och en lägre frekvens av imipenemresistenta *P. aeruginosa* än före interventionen. Dessutom resulterade interventionen endast i en övergående minskning av tredje generationens cefalosporiner som helt kompensterades av en ökad användning av andra generationens cefalosporiner. Imipenem användes i lika hög utsträckning som tidigare (11).

Den andra studien som redovisade oönskade effekter på resistensläget genomfördes på en intensivvårdsavdelning med 18 vårdplatser. Syftet var att minska risken för kolonisation med cefalosporinresistenta Enterobacteriaceae genom att använda mindre betalaktamantibiotika. Under tre månader (Fas 1) tillämpades ett växelbruk av antibiotika för empirisk behandling: ceftriaxon en vecka, amoxicillin/klavulansyra en vecka, levofloxacin eller ciprofloxacin en vecka, ceftriaxon en vecka och så vidare. Under de följande tre månaderna (Fas 2) rekommenderades endast levofloxacin och ciprofloxacin för empirisk behandling. Det resulterade i en ökning av kinolonförbrukningen med 243 procent. Risken för kolonisation med cefalosporinresistenta Enterobacteriaceae var oförändrad. Författarna rapporterade collateral damage i form av en ökad feceskolonisation av Enterobacteriaceae med resistens mot både kinoloner och cefalosporiner, men det är troligt att det berodde på den ökade användningen av kinoloner snarare än den minskade användningen av betalaktamantibiotika (15).

Sammanfattning, förslag och förslag till handläggning

Det finns stöd för att användning av antibiotika, särskilt kinoloner och parenterala cefalosporiner, ökar risken för kolonisation och infektion med ESBL-producerande Enterobacteriaceae. Det är svårt att värdera de interventionsstudier som hittills har publicerats på grund av metodologiska problem samt andra faktorer som kan påverka resistensläget. Studierna talar dock sammantaget för att selektionen och förekomsten av cefalosporinresistenta/ESBL-producerande *K. pneumoniae* och *E. coli* på ett sjukhus kan minskas genom att reducera användningen av parenterala cefalosporiner. I publicerade studier har man huvudsakligen ersatt cefalosporiner med penicilliner i kombination med betalaktamashämmare (piperacillin-tazobaktam eller ampicillin-sulbactam). I några fall har man noterat en ökad resistens mot något av ersättningspreparaten och ibland tvärtom en minskad resistens. Oftast har dock uppföljningen enbart baserats på ett fåtal arter och isolat under en kort tidsperiod. Därför kan man inte utesluta fördröjd resistens hos de observerade arterna eller annan oupptäckt resistens.

Mot bakgrund av detta föreslås följande:

- För att minska selektion av ESBL-producerande stammar bör cefalosporiner och kinoloner användas restriktivt. Detta gäller både för behandling och för kirurgisk profylax.
- En minskad totalförbrukning av antibiotika, inklusive cefalosporiner och kinoloner, är till skillnad från andra strategier inte förknippad med risk för collateral damage.

Förbrukningen av parenterala antibiotika på sjukhus kan minska genom att man initialt avstår att sätta in antibiotika i oklara fall hos lindrigt sjuka patienter. Vidare bör man rutinemässigt omvärdera en insatt parenteral behandling inom två till tre dagar och sträva efter en snabb övergång till ett smalare parenteralt preparat eller peroral antibiotika. Man bör också sträva efter relevanta (korta) behandlingstider och kortvarig kirurgisk profylax.

- Vidare bör man sträva efter att välja andra preparat med smalare spektrum initialt istället för parenterala cefalosporiner. Observera att det krävs en individuell riskbedömning, särskilt vid behandling av svårt sjuka patienter, för att inte orsaka ökad morbiditet eller mortalitet i dessa fall. Valet av antibiotika bör baseras på sjukdomens allvarlighetsgrad, patientens anamnes avseende tidigare antibiotikabehandling och odlingsfynd, sjukhusvistelse, utlandsresor och andra riskfaktorer för resistens samt det lokala resistensläget.
- Piperacillin-tazobaktam är ett alternativ till parenterala cefalosporiner vid empirisk behandling av patienter med sepsis, vårdrelaterad pneumoni, pyelonefrit och bukinfektioner. Det har använts som ersättningspreparat i majoriteten av de studier som beskrivs ovan, och endast en studie har rapporterat en ökad resistens mot piperacillin-tazobaktam efter interventionen. I en utbrottssituation då syftet är att drastiskt minska förbrukningen av parenterala cefalosporiner förefaller piperacillin-tazobaktam vara ett bra förstahandsalternativ vid ovanstående infektioner. Däremot vet vi inte vilket förhållande mellan användningen av parenterala cefalosporiner och piperacillin-tazobaktam som är mest gynnsamt ur resistenssynpunkt på längre sikt. Man bör därför följa den lokala resistensepidemiologin kontinuerligt och anpassa riktlinjerna för empirisk behandling av akuta infektioner efter denna.
- Man bör inte minska användningen av parenterala cefalosporiner genom att öka förbrukningen av karbapenemer, eftersom det medför en ökad risk för selektion av karbapenemresistenta stammar.

Tabell 7. Resultat av antibiotikainterventioner (del 1).

Tabellen finns även som separat bilaga i liggande format på www.folkhalsomyndigheten.se

Aktuellt resistensproblem och situation ^a	Målsättning med interventionen	Typ av analys	Jämförelseperioder (mån) ^b	Vårdhygien ^c	Signifikanta förändringar av antibiotikaförskrivning	Förändring av aktuellt resistensproblem	Rapporterad collateral damaged	Uppföljning (mån)	Ref.
ESBL-KP. Monoklonalt utbrott.	Minskning av ceftriaxon, cefotaxim och ceftazidim, ökning av pip-tazo och imipenem.	Before-and-after.	4+8+4 (cefalosporiner), 12+12+12 (imipenem, aminoglykosider), 0+0+12+12 (pip-tazo, två postintervention-faser), 0+1+2+5+2+15+2 (resistens, tre "lag-faser", tre postintervention-faser)	Ja	Förbrukningen av 3GC minskade från 189 till 66 AUD, pip-tazo ökade med 123 AUD.	Ingen effekt under 6 månader före intervention trots vårdhygieniska åtgärder. Minskad förekomst ESBL-KP efter interventionen.	Inte undersökt.	12 eller 24 (antibiotika) 27 (resistens)	(1)
Ceftazidim-resistent <i>K. pneumoniae</i> . Ej specificerat om utbrott.	Minskning av 2GC, 3GC och imipenem.	Before-and-after.	12+0+12	Ja	Förbrukningen av efalospriner minskade 80 %, imipenem ökade 140 %.	44 % reduktion av ceftazidimresistenta <i>K. pneumoniae</i> på hela sjukhuset, 71 % på IVA.	Ja. 68 % ökning av imipenemresistenta <i>P. aeruginosa</i> på hela sjukhuset, 75 % på IVA.	12	(2)
3GC-resistenta <i>K. pneumoniae</i> . Sjukhus A: monoklonalt utbrott. Sjukhus B: polyklonalt utbrott.	Minskning av <i>K. pneumoniae</i> ceftazidim.	Before-and-after.	Sjukhus A: 3+0+3 Sjukhus B: 6+0+6	Ja	Sjukhus A: ceftazidim -71 % pip-tazo +40 %. Sjukhus B: ceftazidim -27 %, pip-tazo +14 %.	Sjukhus A: Minskad frekvens 3GC-resistenta <i>K. pneumoniae</i> från 22 till 15 % (p < 0,05). Sjukhus B: Minskning från 10 till 5 % (p < 0,05).	Nej. Tvärtom minskad resistens mot pip-tazo hos <i>K. pneumoniae</i> (47 till 19 % på sjukhus A, 22 till 14 % på sjukhus B (p < 0,05).	21 (sjukhus A) 24 (sjukhus B)	(3)
ESBL-KP och ESBL-EC. Ej specificerat om utbrott.	Minskning av 3GC, ökning av pip-tazo.	Before-and-after.	3+3+3 (antibiotika) 3+0+3 (resistens)	Nej	Förbrukningen av 3GC minskade 50 %, pip-tazo ökade 287 %.	Andelen koloniserade med ESBL-KP eller ESBL-EC minskade från 41 % för intervention till 22 % under interventionsfas (p = 0,02).	Inte undersökt.	6 (antibiotika) 3 (resistens)	(4)

Förklaring: ESBL-KP = ESBL-producerande *Klebsiella pneumoniae*, ESBL-EC = ESBL-producerande *Escherichia coli*, DDD = definierade dygnsdoser, AUD = antibiotic use density = DDD/1 000 patientdygn, 2GC = andra generationens cefalosporiner, 3GC = tredje generationens cefalosporiner, 4GC = fjärde generationens cefalosporiner, pip-tazo = piperacillin-tazobaktam.

- ^a omfattar hela sjukhuset om inget annat anges,
^b preinterventionfas + "lag-fas" (ej inräknad i analysen) + postinterventionfas om inget annat anges
^c samtidig vårdhygienisk intervention,
^d önskade förändringar av den lokala resistensepidemiologin som kan ha orsakats av interventionen

Tabell 7. Resultat av antibiotikainterventioner – fortsättning (del 2)

Tabellen finns även som separat bilaga i liggande format på www.folkhalsomyndigheten.se.

Aktuellt resistensproblem och situation ^a	Målsättning med interventionen	Typ av analys	Jämförelseperioder (mån) ^b	Vårdhygien ^c	Signifikanta förändringar av antibiotikaförskrivning	Förändring av aktuellt resistensproblem	Rapporterad collateral damaged	Uppföljning (mån)	Ref.
Cefalosporinresistenta <i>K. pneumoniae</i> och <i>E. coli</i> . Endemisk förekomst.	Minskning av 3GC, ökning av pip-tazo.	Before-and-after.	6+0+6	Nej	Förbrukningen av ceftazidim minskade från 18 till 1,1 AUD, pip-tazo ökade från 0 till 31 AUD.	Resistensen mot 3GC minskade: <i>K. pneumoniae</i> 68 till 38 % (p = 0,012), <i>P. mirabilis</i> 58 till 29 % (p = 0,013) och <i>E. coli</i> 11 till 8 % (ej signifikant).	Nej. Ingen ökad resistens mot pip-tazo eller cefalosporiner hos <i>P. aeruginosa</i> . Inte undersökt för pip-tazo hos Enterobacteriaceae.	6	(5)
ESBL-KP och ESBL-EC. Ej specificerat om utbrott.	Minskning av 3GC och karbapenemer, ökning av 4GC och pip-tazo.	Before-and-after.	12+0+12	Nej	Förbrukningen av ceftazidim minskade från 31 till 18 AUD, kinoloner ökade från 0,68 till 1,15 AUD.	Reduktion av ESBL-KP från 30 till 20 % och ESBL-EC från 31 till 21 % och (p < 0,01).	Nej. Tvärtom minskning av MRSA och 3GC-resistenta <i>A. baumannii</i> .	12	(6)
ESBL-KP och ESBL-EC. Ej specificerat om utbrott.	Fas 1: Minskning av ceftriaxon, ökning av ampicillin-sulbactam. Fas 2: Minskning av ceftazidim, ökning av cefepim.	Before-and-after.	24+0+60 (ca, antibiotika) 4+6+63 (Fas 1, ESBL-KP och ESBL-EC) 8,5+1,5+58,5 (Fas 2, ESBL-KP och ESBL-EC)	Nej	Sjukhus A: ceftazidim -95 % ceftriaxon -86 % kinoloner +148 %, ampicillin-sulbactam +400 %, cefepim ökade från 0 till 30 AUD. Sjukhus B: ceftazidim -97 %, ceftriaxon -95 %, kinoloner +207 %, ampicillin-sulbactam -24 %, cefepim +150 %	ESBL-KP och ESBL-EC minskade 45 % på sjukhus A (p < 0,01) och 22 % på sjukhus B (ej signifikant).	Ja. Sjukhus A: Ökning av kinolonresistenta <i>P. aeruginosa</i> och <i>E. coli</i> samt ampicillin-sulbactam resistent <i>K. pneumoniae</i> . Sjukhus B: Ökning av kinolonresistenta <i>E. coli</i> .	60 (ca)	(7)

Förklaring: ESBL-KP = ESBL-producerande *Klebsiella pneumoniae*, ESBL-EC = ESBL-producerande *Escherichia coli*, DDD = definierade dygnsdoser, AUD = antibiotic use density = DDD/1 000 patientdygn, 2GC = andra generationens cefalosporiner, 3GC = tredje generationens cefalosporiner, 4GC = fjärde generationens cefalosporiner, pip-tazo = piperacillin-tazobaktam.

^a omfattar hela sjukhuset om inget annat anges,

^b preinterventionfas + "lag-fas" (ej inräknad i analysen) + postinterventionfas om inget annat anges

^c samtidig vårdhygienisk intervention,

^d önskade förändringar av den lokala resistensepidemiologin som kan ha orsakats av interventionen

Tabell 7. Resultat av antibiotikainterventioner – fortsättning (del 3)

Tabellen finns även som separat bilaga i liggande format på www.folkhalsomyndigheten.se.

Aktuellt resistensproblem och situation ^a	Målsättning med interventionen	Typ av analys	Jämförelseperioder (mån) ^b	Vårdhygien ^c	Signifikanta förändringar av antibiotikaförskrivning	Förändring av aktuellt resistensproblem	Rapporterad collateral damaged	Uppföljning (mån)	Ref.
ESBL-KP och ESBL_KP Endemisk förekomst. Barnsjukhus med IVA, neonatal IVA och fyra andra avdelingar.	Minskning av 3GC, ökning av pip-tazo och ampicillin-sulbactam.	Before-and-after.	36+24+24	Nej	Förbrukningen av 3GC minskade från 175 till 96,9 enheter (dagar med antibiotika)/1 000 patient-dygn/år, pip-tazo ökade från 2,2 till 108 enheter.	Prevalensen ESBL-KP minskade från 64,1 till 25,6 % ($p < 0,001$). ESBL-EC minskade 25 till 19 % (ej signifikant).	Nej. Ingen ökad resistens mot pip-tazo eller imipenem hos <i>A. baumannii</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>E. coli</i> , <i>K. pneumoniae</i> eller <i>Enterobacter</i> spp.	48	(9)
Ceftazidim-resistent <i>K. pneumoniae</i> , ESBL-KP och ESBL-EC. Ej specificerat om utbrott.	Minskning av cefalosporiner, karbapenemer, aztreonam och kinoloner, ökning av pip-tazo.	Before-and-after.	2+20+2 (10 månader lag-fas före och efter start av intervention)	Nej	Förbrukningen av ceftazidim minskade 64,5 %, pip-tazo ökade 280 %.	Andelen Ceftazidim-resistent <i>K. pneumoniae</i> minskade från 30 till 10 %, ESBL-KP minskade från 6 till 0 %. ESBL-EC oförändrat.	Nej. Ingen ökad resistens mot pip-tazo hos <i>K. pneumoniae</i> eller <i>E. coli</i> .	12	(10)
ESBL-KP och ESBL-EC. Ej specificerat om utbrott. 3 IVA, en medicin- och en kirurgavdelning.	Minskning av ceftriaxon, ökning av ampicillin-sulbactam och cefepim.	Before-and-after.	Framgår inte.	Nej	Förbrukningen av ceftriaxon minskade från 142 till 84 AUD, ampicillin-sulbactam ökade från 40 till 296 AUD.	Andelen ESBL-KP minskade från 63 till 52 % ($p = 0,04$). Incidensen av ESBL-KP och ESBL-EC var oförändrad.	Ja. Ampicillin-sulbactam resistent <i>A. baumannii</i> ökade från 8 till 47 % ($p = 0,01$).	Framgår inte.	(11)

Förklaring: ESBL-KP = ESBL-producerande *Klebsiella pneumoniae*, ESBL-EC = ESBL-producerande *Escherichia coli*, DDD = definierade dygnsdoser, AUD = antibiotic use density = DDD/1 000 patientdygn, 2GC = andra generationens cefalosporiner, 3GC = tredje generationens cefalosporiner, 4GC = fjärde generationens cefalosporiner, pip-tazo = piperacillin-tazobaktam.

^a omfattar hela sjukhuset om inget annat anges,

^b preinterventionfas + "lag-fas" (ej inräknad i analysen) + postinterventionfas om inget annat anges

^c samtidig vårdhygienisk intervention,

^d oönskade förändringar av den lokala resistensepidemiologin som kan ha orsakats av interventionen

Tabell 7. Resultat av antibiotikainterventioner – fortsättning (del 4)

Tabellen finns även som separat bilaga i liggande format på www.smittskyddsinstittutet.se/ESBL2013.

Aktuellt resistensproblem och situation ^a	Målsättning med interventionen	Typ av analys	Jämförelseperioder (mån) ^b	Vårdhygien ^c	Signifikanta förändringar av antibiotikaförskrivning	Förändring av aktuellt resistensproblem	Rapporterad collateral damaged	Uppföljning (mån)	Ref.
3GC-resistenta Enterobacteriaceae. Endemisk förekomst. Medicinsk och neurokirurgisk IVA, totalt 18 vårdplatser.	Minskning av betalaktamantibiotika, ökning av levofloxacin och ciprofloxacin.	Before-and-after.	8+0+3 (Fas 1, växelbruk av ceftriaxon 1v, amoxicillin/klavulanasyra 1v, kinoloner 1v, ceftriaxon 1v osv.) +3 (Fas 2, empiriskt behandling kinoloner)	Ja	Förbrukning under preinterventionfas, Fas 1 och Fas 2: amoxicillin/klavulanasyra 326, 131 och 31 AUD, ceftriaxon 130, 134 och 55 AUD. Kinoloner 150, 129 och 514 AUD.	Förvärvad kolonisation av 3GC-resistenta Enterobacteriaceae under preinterventionsfas, Fas 1 och Fas 2: 14, 2,5 och 8,3/1 000 patientdygn.	Ja. Risken för förvärvad kolonisation av Enterobacteriaceae med resistens mot både kinoloner och 3GC ökade (2,1, 2,5 och 8,3/1 000 patient-dygn).	6 (Fas 1) 3 (Fas 2)	(13)
3GC-resistent <i>E. coli</i> och <i>K. pneumoniae</i> . Endemisk förekomst. Kirurgisk IVA, 16 vårdplatser.	Minskning av 3GC, ökning av pip-tazo.	Tidsserieanalys (antibiotika).	30+0+60	Framgår inte	Förbrukningen av 3GC minskade omedelbart från 178,9 till 68,7 AUD, Pip-tazo ökade omedelbart från 55 till 119,6 AUD och ökade sedan 2,3 AUD/mån.	Andelen 3GC-resistenta <i>K. pneumoniae</i> minskade från 33 till 21 % (p = 0,047). Oförändrat för <i>E. coli</i> .	Ja. Ökad resistens mot pip-tazo hos <i>E. coli</i> och <i>P. aeruginosa</i> .	60 (antibiotika) 30 (resistens)	(14)
ESBL-producerande Gram-negativa bakterier. Ej specificerat om utbrott. Neonatal IVA.	Minskning av 3GC, ökning av ampicillin, kinoloner, pip-tazo och imipenem.	Before-and-after.	12+0+12	Nej	Andelen cefalosporiner minskade från 15,8 till 3 %, ampicillin och kinoloner ökade (12,8 till 25,7 %, och 3,4 till 7,3 %)	Frekvensen ESBL vid Gramnegativ sepsis minskade från 47 till 25 % (15/32 resp 14/56 isolat).	Nej. Tvärtom minskad kinolonresistens.	12	(15)

Förklaring: ESBL-KP = ESBL-producerande *Klebsiella pneumoniae*, ESBL-EC = ESBL-producerande *Escherichia coli*, DDD = definierade dygnsdoser, AUD = antibiotic use density = DDD/1 000 patientdygn, 2GC = andra generationens cefalosporiner, 3GC = tredje generationens cefalosporiner, 4GC = fjärde generationens cefalosporiner, pip-tazo = piperacillin-tazobaktam.

^a omfattar hela sjukhuset om inget annat anges,

^b preinterventionsfas + "lag-fas" (ej inräknad i analysen) + postinterventionsfas om inget annat anges

^c samtidig vårdhygienisk intervention,

^d oönskade förändringar av den lokala resistensepidemiologin som kan ha orsakats av interventionen

Tabell 7. Resultat av antibiotikainterventioner– fortsättning (del 5)

Tabellen finns även som separat bilaga i liggande format på www.folkhalsomyndigheten.se.

Aktuellt resistensproblem och situation ^a	Målsättning med interventionen	Typ av analys	Jämförelseperioder (mån) ^b	Vårdhygien ^c	Signifikanta förändringar av antibiotikaförskrivning	Förändring av aktuellt resistensproblem	Rapporterad collateral damaged	Uppföljning (mån)	Ref.
ESBL-KP. Monoklonalt utbrott.	Minskning av 2GC och 3GC, ökning av pip-tazo och PcG.	Tidsserieanalys (antibiotika).	69+0+15 (antibiotika) 15+0+33 (resistens)	Ja	Förbrukningen av cefuroxim och cefotaxim minskade omedelbart med 26 AUD och sedan 2 AUD/mån. Pip-tazo ökade omedelbart med 8 AUD och sedan 1,4 AUD/mån.	Minskad incidens av ESBL-KP och utbrottet upphörde inom 1 år efter interventionsstart (ingen statistisk analys).	Nej. Ingen ökad resistens mot cefalosporiner, karbapenemer, gentamicin, kinoloner eller pip-tazo hos <i>K. pneumoniae</i> , <i>E. coli</i> eller <i>P. aeruginosa</i> .	15 (antibiotika) 33 (resistens)	(17)

Förklaring: ESBL-KP = ESBL-producerande *Klebsella pneumoniae*, ESBL-EC = ESBL-producerande *Escherichia coli*, DDD = definierade dygnsdoser, AUD = antibiotic use density = DDD/1 000 patientdygn, 2GC = andra generationens cefalosporiner, 3GC = tredje generationens cefalosporiner, 4GC = fjärde generationens cefalosporiner, pip-tazo = piperacillin-tazobaktam.

^a omfattar hela sjukhuset om inget annat anges,

^b preinterventionfas + "lag-fas" (ej inräknad i analysen) + postinterventionfas om inget annat anges

^c samtidig vårdhygienisk intervention,

^d oönskade förändringar av den lokala resistensepidemiologin som kan ha orsakats av interventionen

Referenser

1. Rodriguez-Bano J, Navarro MD, Romero L, Muniain MA, Perea EJ, Perez-Cano R, et al. Clinical and molecular epidemiology of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* as a cause of nosocomial infection or colonization: implications for control. *Clin Infect Dis*. 2006;42(1):37-45.
2. Rodriguez-Bano J, Navarro MD, Romero L, Muniain MA, Cueto M, Galvez J, et al. Risk-factors for emerging bloodstream infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. *Clin Microbiol Infect*. 2008;14(2):180-3.
3. Paterson DL, Ko WC, Von Gottberg A, Mohapatra S, Casellas JM, Goossens H, et al. International prospective study of *Klebsiella pneumoniae* bacteremia: implications of extended- spectrum beta-lactamase production in nosocomial Infections. *Ann Intern Med*. 2004;140(1):26-32.
4. Lautenbach E, Patel JB, Bilker WB, Edelstein PH, Fishman NO. Extended-spectrum beta- lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: risk factors for infection and impact of resistance on outcomes. *Clin Infect Dis*. 2001;32(8):1162-71.
5. Skippen I, Shemko M, Turton J, Kaufmann ME, Palmer C, Shetty N. Epidemiology of infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp.: a nested case-control study from a tertiary hospital in London. *J Hosp Infect*. 2006;64(2):115-23.
6. Martinez JA, Aguilar J, Almela M, Marco F, Soriano A, Lopez F, et al. Prior use of carbapenems may be a significant risk factor for extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* or *Klebsiella* spp. in patients with bacteraemia. *J Anti-microb Chemother*. 2006;58(5):1082-5.
7. Apisarnthanarak A, Danchaivijitr S, Khawcharoenporn T, Limsrivilai J, Warachan B, Bailey TC, et al. Effectiveness of education and an antibiotic-control program in a tertiary care hospital in Thailand. *Clin Infect Dis*. 2006;42(6):768-75.
8. Bantar C, Vesco E, Heft C, Salamone F, Kraveski M, Gomez H, et al. Replacement of broad- spectrum cephalosporins by piperacillin-tazobactam: impact on sustained high rates of bacterial resistance. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004;48(2):392-5.
9. Brahmi N, Blel Y, Kouraichi N, Lahdhiri S, Thabet H, Hedhili A, et al. Impact of ceftazidime restriction on gram-negative bacterial resistance in an intensive care unit. *Journal of infection and chemotherapy: official journal of the Japan Society of Chemotherapy*. 2006;12(4):190-4.
10. Furtado GH, Perdiz LB, Santana IL, Camargo MM, Parreira FC, Angelieri DB, et al. Impact of a hospital-wide antimicrobial formulary intervention on the incidence of multidrug-resistant gram-negative bacteria. *American journal of infection control*. 2008;36(9):661-4.

11. Kim JY, Sohn JW, Park DW, Yoon YK, Kim YM, Kim MJ. Control of extended-spectrum beta- lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* using a computer-assisted management program to restrict third-generation cephalosporin use. *J Antimicrob Chemother.* 2008;62(2):416-21.
12. Lee J, Pai H, Kim YK, Kim NH, Eun BW, Kang HJ, et al. Control of extended-spectrum beta- lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in a children's hospital by changing antimicrobial agent usage policy. *J Antimicrob Chemother.* 2007;60(3):629-37.
13. Lipworth AD, Hyle EP, Fishman NO, Nachamkin I, Bilker WB, Marr AM, et al. Limiting the emergence of extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae: influence of patient population characteristics on the response to antimicrobial formulary interventions. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2006;27(3):279-86.
14. Meyer E, Lapatschek M, Bechtold A, Schwarzkopf G, Gastmeier P, Schwab F. Impact of restriction of third generation cephalosporins on the burden of third generation cephalosporin resistant *K. pneumoniae* and *E. coli* in an ICU. *Intensive Care Med.* 2009;35(5):862-70.
15. Nijssen S, Fluit A, van de Vijver D, Top J, Willems R, Bonten MJ. Effects of reducing beta- lactam antibiotic pressure on intestinal colonization of antibiotic-resistant gram-negative bacteria. *Intensive Care Med.* 2010;36(3):512-9.
16. Patterson JE, Hardin TC, Kelly CA, Garcia RC, Jorgensen JH. Association of antibiotic utilization measures and control of multiple-drug resistance in *Klebsiella pneumoniae*. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2000;21(7):455-8.
17. Pena C, Pujol M, Ardanuy C, Ricart A, Pallares R, Linares J, et al. Epidemiology and successful control of a large outbreak due to *Klebsiella pneumoniae* producing extended- spectrum beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother.* 1998;42(1):53-8.
18. Petrikos G, Markogiannakis A, Papaparaskevas J, Daikos GL, Stefanakos G, Zissis NP, et al. Differences in the changes in resistance patterns to third- and fourth-generation cephalosporins and piperacillin/tazobactam among *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* clinical isolates following a restriction policy in a Greek tertiary care hospital. *Int J Antimicrob Agents.* 2007;29(1):34-8.
19. Rahal JJ, Urban C, Horn D, Freeman K, Segal-Maurer S, Maurer J, et al. Class restriction of cephalosporin use to control total cephalosporin resistance in nosocomial *Klebsiella*. *Jama.* 1998;280(14):1233-7.
20. Wen Z, Wei X, Xiao Y, Xue F, Hao F, Zhu Y, et al. Intervention study of the association of antibiotic utilization measures with control of extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)- producing bacteria. *Microbes Infect.* 2010;12(10):710-5.

21. Tangden T, Eriksson BM, Melhus A, Svennblad B, Cars O. Radical reduction of cephalosporin use at a tertiary hospital after educational antibiotic intervention during an outbreak of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae*. J Antimicrob Chemother. 2011;66(5):1161-7.
22. Murki S, Jonnala S, Mohammed F, Reddy A. Restriction of Cephalosporins and Control of Extended Spectrum Beta Lactamase Producing Gram Negative Bacteria in a Neonatal Intensive Care Unit. Indian pediatrics. 2010;47(9):785-8.
23. Davey P, Brown E, Fenelon L, Finch R, Gould I, Hartman G, et al. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. Cochrane Database Syst Rev. 2005(4):CD003543.
24. Davey P, Brown E, Fenelon L, Finch R, Gould I, Holmes A, et al. Systematic review of antimicrobial drug prescribing in hospitals. Emerg Infect Dis. 2006;12(2):211-6.
25. Ramsay C, Brown E, Hartman G, Davey P. Room for improvement: a systematic review of the quality of evaluations of interventions to improve hospital antibiotic prescribing. J Antimicrob Chemother. 2003;52(5):764-71.
26. Lan CK, Hsueh PR, Wong WW, Fung CP, Lau YT, Yeung JY, et al. Association of antibiotic utilization measures and reduced incidence of infections with extended-spectrum beta-lactamase-producing organisms. J Microbiol Immunol Infect. 2003;36(3):182-6.

Förslag till behandling av infektioner orsakade av ESBL-producerande Enterobacteriaceae

Detta avsnitt tar upp förslag till behandling av infektioner med ESBL-producerande Enterobacteriaceae. Det finns relativt god evidens för vissa av behandlingsstrategierna mot infektioner orsakade av ESBL_A-producerande stammar men fortfarande finns stora oklarheter inom detta område och i synnerhet gällande behandling av ESBL_{CARBA}-producerande stammar.

Intravenösa antibiotika

Karbapenemer

Imipenem, meropenem och doripenem är effektiva vid alla svåra infektioner orsakade av ESBL_A-producerade Enterobacteriaceae (1-3). Ertapenem har använts mest för poliklinisk behandling av patienter med övre och nedre urinvägsinfektioner (4). I en nyligen publicerad studie undersöktes 50 barn (< 16 år) med urinvägsinfektioner, mest pyelonefrit, orsakade av ESBL_A-producerande Enterobacteriaceae. Samtliga patienter fick en klinisk och bakteriologisk utläkning och endast ett recidiv noterades efter behandling med ertapenem under 7–14 dagar (median 7,8 dagar). Patienter ≤ 12 år fick 30 mg/kg/dygn fördelat på 2 doser (max 1 g/dygn) och övriga 1 g x 1 (5).

Meropenem och doripenem har i allmänhet lägre MIC-värden mot ESBL_A-producerade Enterobacteriaceae jämfört med imipenem och ertapenem (3). Resistens mot ertapenem är vanligare än resistens mot övriga karbapenemer, och ESBL_A-produktion bidrar sannolikt ofta till ertapenemresistens (6-9). I en övervakningsstudie rapporterades nedsatt känslighet mot ertapenem och imipenem hos 22,1 procent respektive 8,9 procent av ESBL_A-producerande *K. pneumoniae* men endast 4,5 procent respektive 2,5 procent av icke-ESBL_A-producerande stammar (8).

Imipenem, meropenem och doripenem bör vara förstahandsval vid alla svåra infektioner med ESBL_A-producerade Enterobacteriaceae och kan i vissa fall användas i kombination med ett annat preparat vid infektioner med ESBL_{CARBA}-producerande Enterobacteriaceae (se nedan). Urinvägsinfektioner orsakade av ESBL_A-producerade Enterobacteriaceae kan behandlas med ertapenem, förutsatt att isolatet är känsligt för ertapenem in vitro.

Cefalosporiner

I en studie av 10 patienter med bakteriemi orsakad av ESBL_A-producerande *K. pneumoniae* svarade 3 av 7 på terapi med tredje eller fjärde generationens cefalosporin om MIC-värdet var ≤ 8 mg/L mot det aktuella preparatet och 0 av 3 om MIC-värdet var 12–16 mg/L. En sammanställning av resultat från tidigare publicerade studier visade att bara 10 av 25 patienter (40 procent) med bakteriemi orsakad av ESBL_A-

producerande *K. pneumoniae* svarade på behandling med ett cefalosporin om man inkluderade samtliga fall med MIC \leq 8 mg/L men att resultaten var bättre i de fall MIC var \leq 1 mg/L (73 procent, 8/11) (10). En annan studie jämförde klinisk och mikrobiologisk utläkning 72 timmar efter insättning av ceftriaxon hos 111 patienter med pyeonefrit orsakad av ESBL_A-producerande bakterier och icke-ESBL_A-producerande bakterier. Patienter som var infekterade av ESBL_A-producerande bakterier hade signifikant sämre klinisk och bakteriologisk utläkning än övriga patienter (65 mot 93 procent och 67,5 mot 100 procent) (11). En studie med varierande infektionsfokus visade 80 procent (24 av 30) eradikering av ESBL_A-producerande *E. coli* och *K. pneumoniae* när patienterna behandlades med cefepim och MIC var \leq 8 mg/L (12). En annan studie visade att cefepim i hög dos (2 g x 3) hade god effekt vid behandling av pneumoni med ESBL_A-producerande *Enterobacter* spp. (13). Cefepim har i ett par studier haft (icke-signifikant) sämre effekt jämfört med karbapenemer och andra preparat vid behandling av allvarliga infektioner, inklusive sepsis, med ESBL_A-producerande Enterobacteriaceae (13, 14). Man har också visat in vitro att det finns en inokulateffekt, det vill säga en minskad effekt av cefalosporiner vid höga bakterieinokulat. Effekten kan dock vara ett rent laboratoriefenomen och den har inte någon bevisad klinisk betydelse (12, 15).

Sammantaget kan vi konstatera att resultaten är motstridiga men att MIC-värdet för det aktuella cefalosporinet troligen har större betydelse än förekomsten av ESBL i sig. Tredje och fjärde generationens cefalosporiner kan därför sannolikt användas för att behandla infektioner med ESBL_A-producerande Enterobacteriaceae, förutsatt känslighet in vitro.

Piperacillin-tazobaktam

Effekten av piperacillin-tazobaktam vid allvarliga infektioner med ESBL_A-producerande bakterier utanför urinvägarna är omdiskuterad (16–18). I en studie av infektioner med ESBL_A-producerande *E. coli* och *K. pneumoniae* som inte utgick från urinvägarna svarade tio av elva (91 procent) på behandling med piperacillin-tazobaktam om MIC-värdet var \leq 16 mg/L men endast en av fem (20 procent) om MIC var $>$ 16 mg/L. I samma studie svarade alla sex patienter som hade urinvägsinfektioner på behandling med piperacillin-tazobaktam trots att MIC i flera fall var \geq 128 mg/L (19). En post hoc-analys av sex studier på sepsis orsakad av ESBL_A-producerande *E. coli* inkluderade patienter som fick antingen piperacillin-tazobaktam, amoxicillin/klavulan-syra eller en karbapenem. Multivariatanalys visade inga signifikanta skillnader i mortalitet eller vårdtid mellan de olika grupperna och man såg inte heller någon mortalitet vid behandling med piperacillin-tazobaktam om MIC \leq 2 mg/L (n = 18). Det bör dock poängteras att den normala dosering av piperacillin-tazobaktam i dessa studier var 4,5 g x 4 och att 78 procent av patienterna som behandlades med betalaktam i kombination med betalaktamashämmare hade infektioner utgående från urin- eller gallvägarna. Tidigare publicerade studier sammanställdes också. Sammanställningen visade (icke-signifikant) högre mortalitet för kombinationen betalaktam och betalaktamashämmare (16 procent, 17 av 106) jämfört med karbapenemer (10 procent, 14 av

138) vid infektioner med ESBL_A-producerande Enterobacteriaceae. Mortaliteten var lägre för en kombination av betalaktam och betalaktamashämmare om man inkluderade endast infektioner med *E. coli*, som generellt har lägre MIC-värden än övriga ESBL_A-producerande Enterobacteriaceae (20, 21).

Piperacillin-tazobaktam rekommenderas för behandling av urinvägsinfektioner, inklusive komplicerad UVI och pyelonefrit orsakad av ESBL_A-producerande Enterobacteriaceae om den isolerade stammen är känslig in vitro (MIC ≤ 8 mg/L). Men effekten är osäker vid andra infektionsfokus, svår sepsis och septisk chock.

Kinoloner

Det finns inga skäl att anta att behandlingsresultatet med kinoloner påverkas av om isolatet är ESBL-producerande eller inte (22). Ciprofloxacin har i ett par studier haft sämre effekt än karbapenemer och andra jämförelsepreparat vid sepsis orsakad av ESBL_A-producerande *K. pneumoniae* eller *E. coli*. Det kan förklaras av otillräckliga koncentrationer av kinoloner vid infektionsfokus utanför urinvägarna.

I en studie av sepsis orsakad av ESBL_A-producerande *K. pneumoniae* svarade endast två av sju patienter på behandling med ciprofloxacin (23). I en annan studie avled två av fyra patienter med sepsis orsakad av ESBL_A-producerande *E. coli*, trots att stammarna var känsliga in vitro (24). Nyttan av ciprofloxacin begränsas också av den höga förekomsten av kinolonresistens hos ESBL-producerande Enterobacteriaceae (25).

Ciprofloxacin rekommenderas för behandling av urinvägsinfektioner, förutsatt att stammen är känslig in vitro, men inte vid andra infektionsfokus, svår sepsis eller septisk chock.

Aminoglykosider

Vid behandling av urinvägsinfektioner är effekten av monoterapi med aminoglykosid jämförbar med betalaktamantibiotika och ciprofloxacin, om man ser till den kliniska utläkningen. Den bakteriologiska utläkningen är dock sämre, och det finns en högre risk för njurtoxicitet. Vid sepsis är monoterapi med en aminoglykosid förknippat med en högre mortalitet än jämförelsepreparaten. Dokumentationen är otillräcklig när det gäller behandling av infektioner utanför urinvägarna (26). Resistensen mot tobramycin och gentamicin är relativt hög hos ESBL-producerande stammar (> 50 procent av blodisolat i vissa områden) men lägre för amikacin (25).

Vid svår sepsis och septisk chock rekommenderas initialt aminoglykosid i kombination med ett annat preparat. Man kan överväga monoterapi vid urinvägsinfektioner, om det inte finns andra alternativ. Aminoglykosid kan användas i kombination med ett annat preparat vid infektioner med ESBL_{CARBA} (se nedan).

Kolistin

Kolistin är ett förstahandsalternativ för behandling av infektioner med ESBL_{CARBA}-producerande Enterobacteriaceae, men det saknar effekt på *Proteus*, *Morganella*,

Providencia och *Serratia* spp. Preparatet bör alltid ges i kombination med ett annat effektivt preparat, eftersom monoterapi i ett flertal studier har haft otillräcklig effekt (27–30). Kombinationsbehandling minskar också risken för resistensutveckling. Kolistin är förknippat med högre mortalitet än imipenem och meropenem vid infektioner med ESBL_A-producerande stammar (28, 31).

Det är fortfarande oklart vad som är en optimal dosering av kolistin. För närvarande rekommenderas i Sverige ofta 3 miljoner IE var 3:e timme i tre doser, därefter 3 miljoner IE var 8:e timme till patienter med normal njurfunktion. Data från en pågående multicenterstudie med kritiskt sjuka patienter talar dock för att det kan krävas högre doser (32). Reversibel S-kreatininstegring förekommer ofta, särskilt hos patienter med nedsatt njurfunktion, vid långa behandlingstider och vid samtidig behandling med ett annat njurtoxiskt preparat (28, 33).

Kombinationsbehandling med kolistin rekommenderas vid alla infektioner med ESBL_{CARBA}-producerande Enterobacteriaceae, förutsatt att stammen är känslig in vitro (se nedan). Preparatet är också ett alternativ vid allvarliga infektioner med ESBL_A-producerande stammar när man inte kan ge karbapenemer.

Tigecyklin

Tigecyklin har i Sverige indikationerna komplicerade intraabdominella infektioner och komplicerade hud- och mjukdelsinfektioner (ej diabetes). Internationellt finns även indikationen samhällsförvärd pneumoni. Det har sämre effekt än imipenem vid behandling av nosokomial och ventilatorassocierad pneumoni (34). Tigecyklin har god in vitro-aktivitet mot ESBL_A- och ESBL_{CARBA}-producerande Enterobacteriaceae, framför allt mot *E. coli* (29, 35, 36). I en översiktsartikel rapporterades att 99,4 procent av ESBL_A-producerande *E. coli* var känsliga för preparatet (MIC ≤ 1 mg/L) medan känsligheten för *K. pneumoniae* var lägre

(72 procent). I samma artikel beskrevs 33 patienter med varierande infektioner som orsakats av multiresistenta Enterobacteriaceae (ESBL_A och ESBL_{CARBA}). Av dessa svarade 70 procent på behandling med tigecyklin givet som monoterapi eller i kombination med ett annat preparat (35). FDA kom 2010 ut med en varning för att använda tigecyklin vid allvarliga infektioner sedan man funnit en högre mortalitet jämfört med andra preparat vid en sammanställning av publicerade kliniska studier. Den sämre effekten gällde särskilt vid behandling av nosokomial och ventilatorassocierad pneumoni (37). Säkerheten vid allvarliga infektioner har också ifrågasatts på grund av bakteriostatisk effekt och fallrapporter om sepsis med tigecyklinkänsliga Enterobacteriaceae under pågående behandling, som möjligen förklaras av otillräckliga koncentrationer vid normal dosering (bolusdos 100 mg följt av 50 mg x 2) (17, 36). Högre dosering, 100 mg x 2, används ibland kliniskt men studier saknas (17).

Tigecyklin rekommenderas endast i situationer då man har konstaterat eller misstänker att andra alternativ är olämpliga. Preparatet är dock ett av förstahandsalternativen, i kombination med annat preparat, vid infektioner med ESBL_{CARBA}-producerande Enterobacteriaceae förutsatt känslighet in vitro (se nedan).

Fosfomycin

Majoriteten av ESBL_A- och ESBL_{CARBA}-producerande Enterobacteriaceae är känsliga in vitro för fosfomycin (MIC ≤ 32 mg/L). Känsligheten är lägre hos *Klebsiella* spp. än hos *E. coli* (42, 50). Effekten av intravenöst fosfomycin vid allvarliga infektioner är osäker eftersom kliniska studier saknas i stor utsträckning. En studie med 11 kritiskt sjuka patienter med sepsis, ventilatorassocierad pneumoni, urinvägsinfektioner och hud- och mjukdelsinfektioner orsakade av karbapenemresistenta *K. pneumoniae* visade utläkning i samtliga fall efter behandling med intravenöst fosfomycin i kombination med kolistin, gentamicin eller piperacillin-tazobaktam. I studien behandlades patienter med normal njurfunktion och ålder < 70 år med fosfomycin 4 g x 4, övriga med reducerad dos 2 g x 4. Man noterade ingen njurtoxicitet eller några andra allvarliga biverkningar (38). Normal dosering är 3–4 g x 3–4, men högre dosering på 6–8 g x 3–4 har också använts (17, 39, 40). Intravenöst fosfomycin ska aldrig ges som monoterapi på grund av hög risk för resistensutveckling (17, 41).

Intravenöst fosfomycin kan användas i kombination med ett annat effektivt preparat som ett sistahandsalternativ vid infektioner med ESBL_{CARBA} (se nedan). Fosfomycin är för närvarande inte registrerat i Sverige.

Orala antibiotika

Fosfomycin

Det finns två kliniska studier som har studerat effekten av peroralt fosfomycin på patienter med okomplicerade och komplicerade nedre urinvägsinfektioner orsakade av ESBL_A-producerande Enterobacteriaceae. En av studierna omfattade 112 patienter och visade en utläkning på 93 procent (3 g fosfomycin som singeldos) (14). Den andra studien omfattade 52 patienter och beskrev en klinisk utläkning på 94,2 procent och en mikrobiologisk utläkning på 78,8 procent (3 g fosfomycin varannan dag i 3 doser) (43–45).

Pivmecillinam

Majoriteten av ESBL_A-producerande Enterobacteriaceae är känsliga för mecillinam in vitro (MIC ≤ 8 mg/L) (43). En svensk klinisk studie inkluderade 8 kvinnor med nedre UVI orsakad av ESBL_A-producerande *E. coli*. Den kliniska utläkningen efter behandling med pivmecillinam var god efter 30 dagar (8 av 8), medan den bakteriologiska utläkningen var sämre (2 av 8) (46). I en annan svensk studie behandlades 17 kvinnor med pivmecillinam för recidiverande eller komplicerad UVI orsakad av ESBL_A-producerande bakterier. 5 av 17 patienter fick ytterligare en behandlingskrävande infektion inom en månad, men inget fall av terapivikt rapporterades (47). Sammantaget talar dessa studier för att nedre UVI hos kvinnor kan behandlas med pivmecillinam.

Amoxicillin/klavulansyra

I en studie av cystit orsakad av ESBL_A-producerande Enterobacteriaceae fick 37 patienter amoxicillin/klavulansyra (500 mg x 3 i 5–7 dagar). Den kliniska utläkningen var

92,8 procent (26 av 28) vid MIC \leq 8 mg/L (43). Resultatet från denna studie talar för att amoxicillin/klavulansyra kan användas vid nedre UVI orsakad av ESBL_A-producerande Enterobacteriaceae, förutsatt känslighet in vitro (MIC \leq 8 mg/L).

Nitrofurantoin

De flesta ESBL_A-producerande Enterobacteriaceae är känsliga in vitro för nitrofurantoin (94 procent, MIC \leq 64 mg/L) (43). Kliniska studier saknas, men det finns inga hållpunkter för att behandlingsresultatet med nitrofurantoin skulle påverkas av om stammen är ESBL-producerande eller inte.

Kombinationsbehandling av ESBL_{CARBA}-producerande Enterobacteriaceae

Det saknas i stor utsträckning kunskap om hur infektioner med ESBL_{CARBA}-producerande Enterobacteriaceae ska behandlas. Kombinationsbehandling har i många studier visat sig vara överlägsen monoterapi vid behandling av infektioner med karbapenem-resistenta *K. pneumoniae*, men det är osäkert vilka preparat som ska kombineras för att det ska ge optimal effekt. Nedan följer några exempel på publicerade studier inom området.

Kliniska studier

Det har gjorts en retrospektiv studie av patienter med sepsis orsakad av KPC-producerande *K. pneumoniae*. Mortaliteten var där betydligt lägre vid kombinationsterapi (13,3 procent, 2 av 15) jämfört med monoterapi (57,8 procent, 11 av 19). Mortaliteten var hög vid monoterapi med kolistin (4 av 7) och tigecyklin (4 av 5), trots att de isolerade stammarna var känsliga för de enskilda preparaten in vitro. De vanligaste kombinationerna var kolistin och karbapenem (n = 5) samt kolistin och tigecyklin (n = 3) (30).

Ytterligare en studie på sepsis med KPC-producerande *K. pneumoniae* visade lägre mortalitet vid kombinationsterapi (0 av 20) jämfört med monoterapi (46,7 procent, 7 av 15), trots känslighet för de enskilda preparaten in vitro. Man använde dubbel- eller trippelkombinationer av tigecyklin, kolistin, karbapenem och/eller en aminoglykosid. Den vanligaste kombinationen var tigecyklin och kolistin (9 av 20). Mortaliteten var hög vid monoterapi med kolistin (4 av 7) och tigecyklin (2 av 5) (29).

En sammanställning av 15 publicerade studier och fallrapporter inkluderade totalt 57 fall av infektion eller kolonisation med KPC-producerande *K. pneumoniae*. Här såg man sämre effekt vid monoterapi med kolistin (14 procent) och meropenem (40 procent) än vid monoterapi med en aminoglykosid (75 procent), monoterapi med tigecyklin (71 procent) och kombinationsbehandling med kolistin (73 procent) (27).

En annan sammanställning som inkluderade infektionsepisoder med ESBL_{CARBA}-producerande *K. pneumoniae* visade att effekten av meropenem i hög grad var beroende av MIC-värdet. 44 patienter som fick monoterapi med meropenem hade en

utläkningsfrekvens på 29 procent om $MIC > 8 \text{ mg/L}$, 60 procent om $MIC = 8 \text{ mg/L}$ och 69 procent om $MIC \leq 4 \text{ mg/L}$ (icke-signifikant). 138 patienter behandlades med andra preparat och/eller kombinationsterapi. Lägst mortalitet (3 av 26) sågs i de fall där MIC för meropenem var $\leq 4 \text{ mg/L}$ och patienterna behandlades med meropenem i kombination med kolistin ($n = 14$), aminoglykosid ($n = 11$) eller tigecyklin ($n = 1$). Författarna rekommenderade kombinationsbehandling med meropenem i hög dos (2 g x 3 som ges som 3h-infusion) och ett annat effektivt preparat vid infektioner med ESBL_{CARBA}-producerande *K. pneumoniae* som har $MIC \leq 4 \text{ mg/L}$ för meropenem (48).

Det har också gjorts en retrospektiv analys av 11 intensivvårdspatienter med bakteremi, ventilatorassocierad pneumoni, urinvägsinfektion eller sårinfektion orsakade av karbapenemresistenta *K. pneumoniae*. I den sammanställningen svarade samtliga patienter på kombinationsbehandling med fosfomycin. Fosfomycin kombinerades med kolistin, gentamicin eller piperacillin-tazobaktam beroende på resistensmönster (38).

In vitro studier

I en in vitro studie på 17 KPC-2-producerande *K. pneumoniae*-isolat såg man en synergistisk effekt i statistiska avdödningsförsök med kombinationen fosfomycin och meropenem (64,7 procent), trots att isolaten var resistenta mot meropenem. I lägre utsträckning visade man en synergistisk effekt av fosfomycin och kolistin (11,8 procent). Synergi definierades som $\geq 2 \log_{10}$ bättre avdödning efter 24 timmar med kombinationen jämfört med det mest effektiva av de enskilda preparaten i kombinationen (41).

En trippelkombination av kolistin, doripenem och rifampicin hade baktericid effekt på 4 av 5 *K. pneumoniae* (2 KPC- och 3 AmpC-producerande) och 5 av 5 KPC-producerande *E. coli* i statistiska avdödningsförsök, trots att stammarna i stor utsträckning var resistenta mot de enskilda preparaten. Baktericid effekt definierades som $\geq 3 \log_{10}$ avdödning efter 24 timmar (49).

En ”chequerboard”-studie på NDM-producerande *Enterobacteriaceae* visade en synergistisk effekt av kolistin i kombination med tigecyklin eller fosfomycin på endast 4 av 28 isolat. Synergi definierades som att summan av FIC (fractionary inhibitory concentration) var $\leq 0,5$ för de preparat som ingick (50).

Behandlingsförslag ESBL_A

Förslag till behandling baseras på studier av infektioner med ESBL_A-producerande Enterobacteriaceae men kan troligen tillämpas även på ESBL_M-producerande stammar.

Svår sepsis och septisk chock

Patienter med svår sepsis eller septisk chock orsakad av ESBL_A-producerande Enterobacteriaceae eller misstanke om detta (till exempel riskfaktorer i form av utlandsvistelse eller tidigare fynd av ESBL_A) bör behandlas med meropenem, imipenem eller doripenem, med tillägg av en initial engångsdos av aminoglykosid (51). Vid empirisk behandling utan föregående odling och resistensbestämning är amikacin ett säkrare

alternativ än tobramycin och gentamicin på grund av lägre förekomst av resistens hos ESBL_A-producerande stammar.

Pneumoni

Meropenem, imipenem eller doripenem rekommenderas vid allvarlig pneumoni med ESBL_A-producerande Enterobacteriaceae. Man kan troligen använda piperacillin-tazobaktam vid påvisad ESBL_A-producerande bakterie om MIC ≤ 8 mg/L. Observera att dosen då bör vara 4 g x 4.

Pyelonefrit

Meropenem, imipenem eller doripenem rekommenderas vid allvarliga infektioner utgående från urinvägarna som orsakas av ESBL_A-producerande Enterobacteriaceae. Patienter med pyelonefrit kan också behandlas med piperacillin-tazobaktam, ertapenem, cefotaxim, ceftazidim, ciprofloxacin eller en aminoglykosid, förutsatt känslighet in vitro.

Nedre UVI

Det saknas större studier av behandling mot nedre UVI orsakad av ESBL_A-producerande Enterobacteriaceae. Patienter med nedre UVI kan behandlas med fosfomycin (3 g varannan dag vid tre tillfällen eller 3 g som engångsdos) eller nitrofurantoin, förutsatt känslighet in vitro. Pivmecillinam har god in vitro-aktivitet och har haft god effekt i två mindre studier. Även amoxicillin/klavulansyra har god in vitro-aktivitet, och det finns kliniska data som talar för god utläkning vid MIC ≤ 8 mg/L. En kombination av amoxicillin/klavulansyra och mecillinam skulle teoretiskt sett kunna vara gynnsam men det finns inga studier som stöder detta.

Bukinfektioner

Behandling med en karbapenem rekommenderas vid samhällsförvärvade bukinfektioner orsakade av ESBL_A-producerande Enterobacteriaceae. Vid svåra och nosokomiala bukinfektioner rekommenderas imipenem, meropenem eller doripenem, på grund av bristande erfarenhet av ertapenem.

Om karbapenemer inte kan ges

Kolistin, tigecyklin, aminoglykosid, parenteralt fosfomycin och ciprofloxacin, givet som monoterapi eller i kombination med andra antibiotika, är alternativa preparat i fall när karbapenemer inte kan ges. Behandlingen måste individualiseras med hänsyn till infektionsfokus, resistensbestämning och andra faktorer. Om kolistin eller fosfomycin används ska de alltid ges i kombination med ett annat preparat. Tigecyklin bör inte ges vid urinvägsfokus på grund av otillräckliga koncentrationer i urin. Monoterapi med aminoglykosid bör övervägas endast vid urinvägsfokus och inte vid samtidig svår sepsis eller septisk chock. Vid empirisk behandling med aminoglykosid bör amikacin väljas i första hand. Ciprofloxacin bör användas endast efter resistensbestämning, eftersom majoriteten av ESBL_A-producerande stammar är resistenta mot kinoloner.

Observera att dessa alternativ som regel är mindre effektiva än karbapenemer vid allvarliga infektioner med ESBL_A-producerande Enterobacteriaceae och att risken för korsallergi mot karbapenemer är liten (< 5 procent) även vid typ I-allergi mot penicilliner och cefalosporiner (52, 53). Behandling med en karbapenem efter provdos bör övervägas till dessa patienter.

Behandlingsförslag ESBL_{CARBA}

Det vetenskapliga underlaget för följande förslag till behandling är mycket begränsat och baseras på små, retrospektiva studier och till viss del in vitro-data. Kliniska data finns huvudsakligen för infektioner med KPC-producerande *K. pneumoniae*, i mindre utsträckning för VIM- och NDM-producerande *K. pneumoniae* och saknas för ESBL_{CARBA}-producerande *E. coli*.

- Infektioner med ESBL_{CARBA}-producerande Enterobacteriaceae ska om möjligt alltid behandlas med en kombination av minst två effektiva preparat. Karbapenemer, kolistin och tigecyklin ska inte användas som monoterapi även om en isolerad bakterie är känslig in vitro.
- Förutsatt att MIC ≤ 4 mg/L, rekommenderas en kombination av meropenem och ett annat effektivt preparat, i första hand kolistin. Överväg särskilt vid MIC= 4 mg/L hög dos meropenem (1–2 g x 3) givet som förlängd eller kontinuerlig infusion.
- I övriga fall rekommenderas en kombinationsbehandling med kolistin och tigecyklin (förutsatt känslighet in vitro) som är relativt väl dokumenterad och har haft lägre mortalitet jämfört med andra strategier i publicerade kliniska studier.
- Andra dubbel- eller trippelkombinationer av kolistin, tigecyklin, aminoglykosid, karbapenem och intravenöst fosfomycin kan prövas och individualiseras beroende på känslighet för dessa preparat in vitro.
- Vid känslighet för ≤ 1 preparat rekommenderas en trippelkombination av kolistin, doripenem/meropenem och rifampicin baserat på en in vitro-studie som har visat god effekt av kombinationen trots resistens mot de enskilda preparaten.

Referenser

1. Rodriguez-Bano J, Navarro MD. Extended-spectrum beta-lactamases in ambulatory care: a clinical perspective. Clin Microbiol Infect. 2008;14 Suppl 1:104-10.
2. Chaubey VP, Pitout JD, Dalton B, Ross T, Church DL, Gregson DB, et al. Clinical outcome of empiric antimicrobial therapy of bacteremia due to extended-spectrum beta-lactamase producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. BMC research notes. 2010;3:116.

3. Paterson D. Infections with organisms producing extended-spectrum β -lactamase. Antimicrobial resistance - Beyond the breakpoint Issues Infect Dis, Basel, Karger.; 2010. p. 21-34.
4. Bazaz R, Chapman AL, Winstanley TG. Ertapenem administered as outpatient parenteral antibiotic therapy for urinary tract infections caused by extended-spectrum-beta-lactamase- producing Gram-negative organisms. J Antimicrob Chemother. 2010;65(7):1510-3.
5. Dalgic N, Sancar M, Bayraktar B, Dincer E, Pelit S. Ertapenem for the treatment of urinary tract infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria in children. Scand J Infect Dis. 2011;43(5):339-43.
6. Hsueh PR, Hoban DJ, Carmeli Y, Chen SY, Desikan S, Alejandria M, et al. Consensus review of the epidemiology and appropriate antimicrobial therapy of complicated urinary tract infections in Asia-Pacific region. J Infect. 2011;63(2):114-23.
7. Hawser SP, Bouchillon SK, Lascols C, Hackel M, Hoban DJ, Badal RE, et al. Susceptibility of European *Escherichia coli* clinical isolates from intra-abdominal infections, extended-spectrum beta-lactamase occurrence, resistance distribution, and molecular characterization of ertapenem-resistant isolates (SMART 2008-2009). Clin Microbiol Infect. 2012;18(3):253-9.
8. Hawser SP, Bouchillon SK, Lascols C, Hackel M, Hoban DJ, Badal RE, et al. Susceptibility of *Klebsiella pneumoniae* isolates from intra-abdominal infections and molecular characterization of ertapenem-resistant isolates. Antimicrob Agents Chemother. 2009;55(8):3917-21.
9. Woodford N, Dallow JW, Hill RL, Palepou MF, Pike R, Ward ME, et al. Ertapenem resistance among *Klebsiella* and *Enterobacter* submitted in the UK to a reference laboratory. Int J Antimicrob Agents. 2007;29(4):456-9.
10. Paterson DL, Ko WC, Von Gottberg A, Casellas JM, Mulazimoglu L, Klugman KP, et al. Outcome of cephalosporin treatment for serious infections due to apparently susceptible organisms producing extended-spectrum beta-lactamases: implications for the clinical microbiology laboratory. J Clin Microbiol. 2001;39(6):2206-12.
11. Suankratay C, Jutivorakool K, Jirajariyavej S. A prospective study of ceftriaxone treatment in acute pyelonephritis caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria. Journal of the Medical Association of Thailand = Chotmaihet thangphaet. 2008;91(8):1172-81.
12. Ramphal R, Ambrose PG. Extended-spectrum beta-lactamases and clinical outcomes: current data. Clin Infect Dis. 2006;42 Suppl 4:S164-72.
13. Goethaert K, Van Looveren M, Lammens C, Jansens H, Baraniak A, Gniadkowski M, et al. High-dose cefepime as an alternative treatment for infections caused by TEM-24 ESBL- producing *Enterobacter aerogenes* in severely-ill patients. Clin Microbiol Infect. 2006;12(1):56-62.

14. Wong-Beringer A, Hindler J, Loeloff M, Queenan AM, Lee N, Pegues DA, et al. Molecular correlation for the treatment outcomes in bloodstream infections caused by *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* with reduced susceptibility to ceftazidime. *Clin Infect Dis*. 2002;34(2):135-46.
15. Maglio D, Ong C, Banevicius MA, Geng Q, Nightingale CH, Nicolau DP. Determination of the in vivo pharmacodynamic profile of cefepime against extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Escherichia coli* at various inocula. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004;48(6):1941-7.
16. Paterson DL, Bonomo RA. Extended-spectrum beta-lactamases: a clinical update. *Clin Microbiol Rev*. 2005;18(4):657-86.
17. Miyakis S, Pefanis A, Tsakris A. The challenges of antimicrobial drug resistance in Greece. *Clin Infect Dis*. 2011;53(2):177-84.
18. Thomson KS, Moland ES. Cefepime, piperacillin-tazobactam, and the inoculum effect in tests with extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae. *Antimicrob Agents Chemother*. 2001;45(12):3548-54.
19. Gavin PJ, Suseno MT, Thomson RB, Jr., Gaydos JM, Pierson CL, Halstead DC, et al. Clinical correlation of the CLSI susceptibility breakpoint for piperacillin-tazobactam against extended- spectrum-beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* species. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006;50(6):2244-7.
20. Rodriguez-Bano J, Navarro MD, Retamar P, Picon E, Pascual A. Beta-lactam/ beta-lactam inhibitor combinations for the treatment of bacteremia due to extended-spectrum beta- lactamase-producing *Escherichia coli*: a post hoc analysis of prospective cohorts. *Clin Infect Dis*. 2012;54(2):167-74.
21. Perez F, Bonomo RA. Can we really use beta-lactam/beta-lactam inhibitor combinations for the treatment of infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria? *Clin Infect Dis*. 2012;54(2):175-7.
22. Paterson DL. Recommendation for treatment of severe infections caused by Enterobacteriaceae producing extended-spectrum beta-lactamases (ESBLs). *Clin Microbiol Infect*. 2000;6(9):460-3.
23. Endimiani A, Luzzaro F, Perilli M, Lombardi G, Coli A, Tamborini A, et al. Bacteremia due to *Klebsiella pneumoniae* isolates producing the TEM-52 extended-spectrum beta-lactamase: treatment outcome of patients receiving imipenem or ciprofloxacin. *Clin Infect Dis*. 2004;38(2):243-51.
24. Rodriguez-Bano J, Navarro MD, Romero L, Muniain MA, de Cueto M, Rios MJ, et al. Bacteremia due to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in the CTX- M era: a new clinical challenge. *Clin Infect Dis*. 2006;43(11):1407-14.

25. Jones RN, Pfaller MA. Antimicrobial activity against strains of *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp. with resistance phenotypes consistent with an extended-spectrum beta-lactamase in Europe. *Clin Microbiol Infect.* 2003;9(7):708-12.
26. Vidal L, Gafter-Gvili A, Borok S, Fraser A, Leibovici L, Paul M. Efficacy and safety of aminoglycoside monotherapy: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother.* 2007;60(2):247-57.
27. Hirsch EB, Tam VH. Detection and treatment options for *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases (KPCs): an emerging cause of multidrug-resistant infection. *J Antimicrob Chemother.* 2010;65(6):1119-25.
28. Paul M, Bishara J, Levcovich A, Chowers M, Goldberg E, Singer P, et al. Effectiveness and safety of colistin: prospective comparative cohort study. *J Antimicrob Chemother.* 2010;65(5):1019-27.
29. Zarkotou O, Pournaras S, Tselioti P, Dragoumanos V, Pitiriga V, Ranellou K, 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.
30. Qureshi ZA, Paterson DL, Potoski BA, Kilayko MC, Sandovsky G, Sordillo E, 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.
31. Kallel H, Hergafi L, Bahloul M, Hakim A, Dammak H, Chelly H, et al. Safety and efficacy of colistin compared with imipenem in the treatment of ventilator-associated pneumonia: a matched case-control study. *Intensive Care Med.* 2007;33(7):1162-7.
32. Garonzik SM, Li J, Thamlikitkul V, Paterson DL, Shoham S, Jacob J, et al. Population pharmacokinetics of colistin methanesulfonate and formed colistin in critically ill patients from a multicenter study provide dosing suggestions for various categories of patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55(7):3284-94.
33. Hartzell JD, Neff R, Ake J, Howard R, Olson S, Paolino K, et al. Nephrotoxicity associated with intravenous colistin (colistimethate sodium) treatment at a tertiary care medical center. *Clin Infect Dis.* 2009;48(12):1724-8.
34. Freire AT, Melnyk V, Kim MJ, Datsenko O, Dzyublik O, Glumcher F, et al. Comparison of tigecycline with imipenem/cilastatin for the treatment of hospital-acquired pneumonia. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 68(2):140-51.
35. Kelesidis T, Karageorgopoulos DE, Kelesidis I, Falagas ME. Tigecycline for the treatment of multidrug-resistant Enterobacteriaceae: a systematic review of the evidence from microbiological and clinical studies. *J Antimicrob Chemother.* 2008;62(5):895-904.

36. Souli M, Kontopidou FV, Papadomichelakis E, Galani I, Armaganidis A, Giarmarellou H. Clinical experience of serious infections caused by Enterobacteriaceae producing VIM-1 metallo-beta-lactamase in a Greek University Hospital. *Clin Infect Dis*. 2008;46(6):847-54.
37. Anonymous. FDA Drug Safety Communication: Increased risk of death with Tygacil (tigecycline) compared to other antibiotics used to treat similar infections. 2010.
38. Michalopoulos A, Vartzili S, Rafailidis P, Chalevelakis G, Damala M, Falagas ME. 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.
39. Chen LY, Huang CH, Kuo SC, Hsiao CY, Lin ML, Wang FD, et al. High-dose daptomycin and fosfomycin treatment of a patient with endocarditis caused by daptomycin-nonsusceptible *Staphylococcus aureus*: case report. *BMC Infect Dis*. 2011;11:152.
40. Pfausler B, Spiss H, Dittrich P, Zeitlinger M, Schmutzhard E, Joukhadar C. Concentrations of fosfomycin in the cerebrospinal fluid of neurointensive care patients with ventriculostomy-associated ventriculitis. *J Antimicrob Chemother*. 2004;53(5):848-52.
41. Souli M, Galani I, Boukovalas S, Gourgoulis MG, Chryssouli Z, Kanellakopoulou K, et al. In vitro interactions of antimicrobial combinations with fosfomycin against KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae* and protection of resistance development. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55(5):2395-7.
42. Auer S, Wojna A, Hell M. Oral treatment options for ambulatory patients with urinary tract infections caused by extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54(9):4006-8.
43. Rodriguez-Bano J, Alcalá JC, Cisneros JM, Grill F, Oliver A, Horcajada JP, et al. Community infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. *Arch Intern Med*. 2008;168(17):1897-902.
44. Pullukcu H, Tasbakan M, Sipahi OR, Yamazhan T, Aydemir S, Ulusoy S. Fosfomycin in the treatment of extended spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*-related lower urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents*. 2007;29(1):62-5.
45. Falagas ME, Kastoris AC, Kapaskelis AM, Karageorgopoulos DE. Fosfomycin for the treatment of multidrug-resistant, including extended-spectrum beta-lactamase producing, Enterobacteriaceae infections: a systematic review. *Lancet Infect Dis*. 2010;10(1):43-50.
46. Titelman E, Iversen A, Kalin M, Giske CG. Efficacy of Pivmecillinam for Treatment of Lower Urinary Tract Infection Caused by Extended-Spectrum beta-Lactamase-Producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. *Microb Drug Resist*. 2012 Apr;18(2):189-92.

47. Schön G, Hedin K, Sundqvist M. Pivmecillinam in the treatment of ESBL-producing *Escherichia coli*. P1551. 21st European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Milano 2011.
48. Daikos GL, Markogiannakis A. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*: (when) might we still consider treating with carbapenems? *Clin Microbiol Infect*. 2011;17(8):1135-41.
49. Urban C, Mariano N, Rahal JJ. In vitro double and triple bactericidal activities of doripenem, polymyxin B, and rifampin against multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, and *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54(6):2732-4.
50. Bercot B, Poirel L, Dortet L, Nordmann P. In vitro evaluation of antibiotic synergy for NDM-1- producing Enterobacteriaceae. *J Antimicrob Chemother*. 2011; 66(10):2295-7.
51. Goncalves-Pereira J, Martins A, Pova P. Pharmacokinetics of gentamicin in critically ill patients: pilot study evaluating the first dose. *Clin Microbiol Infect*. 2010;16(8):1258-63.
52. Romano A, Viola M, Gueant-Rodriguez RM, Gaeta F, Pettinato R, Gueant JL. Imipenem in patients with immediate hypersensitivity to penicillins. *N Engl J Med*. 2006;354(26):2835-7.
53. Romano A, Gaeta F, Valluzzi RL, Caruso C, Rumi G, Bousquet PJ. IgE-mediated hypersensitivity to cephalosporins: cross-reactivity and tolerability of penicillins, monobactams, and carbapenems. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2010;126(5):994-9.

DEL 5

ESBL_{CARBA} hos icke-fermentativa
gramnegativa stavar

ESBL_{CARBA} hos icke-fermentativa gramnegativa stavar

Detta kunskapsunderlag handlar om ESBL hos Enterobacteriaceae men då ESBL även förekommer hos andra bakteriearter beskriver vi här kortfattat en del aspekter vad det gäller förekomst, diagnostik, anmälan enligt smittskyddslagen respektive vårdhygieniska aspekter för Enterobacteriaceae hos icke-fermentativa gramnegativa stavar. För riktlinjer för direkt handläggning av patienter hänvisas alltid till lokala PM från smittskydds- respektive vårdhygienheter.

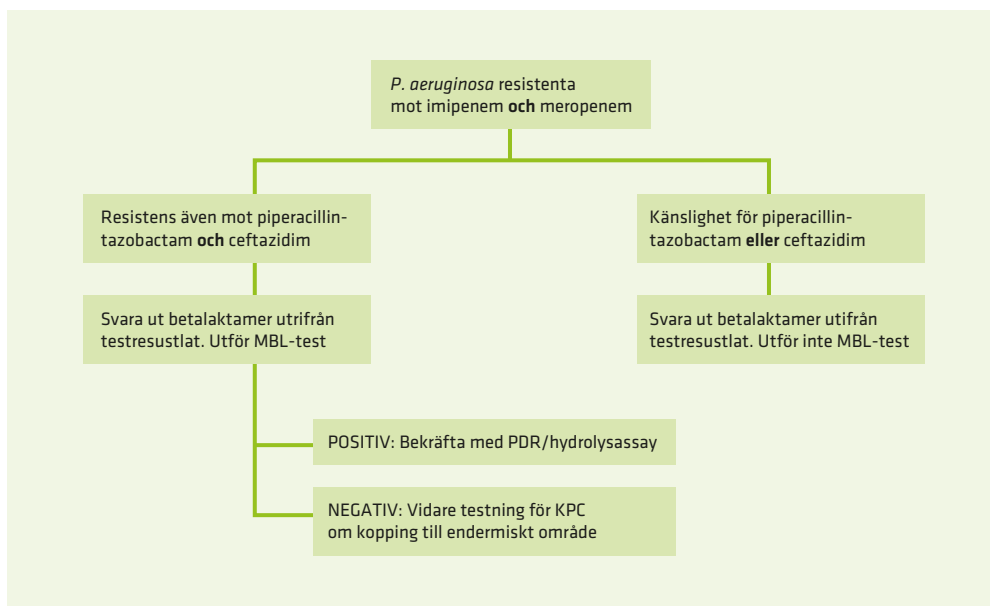
Förekomst, diagnostik och anmälan enligt smittskyddslagen

ESBL_{CARBA} hos icke-fermentativa gramnegativa stavar som *Pseudomonas aeruginosa* och *Acinetobacter* spp är inte en av de sjukdomar som specificeras som anmälningspliktiga enligt smittskyddslagen. Ändå kan den här typen av stammar skapa ett stort vårdhygieniskt problem om de sprider sig. Dessutom kan plasmider som innehåller karbapenemasgener sprida sig till Enterobacteriaceae. Därför bör svenska laboratorier vara uppmärksamma på om det dyker upp ett stort antal fall med icke-fermentativa gramnegativa stavar som uppvisar en fenotyp som kan vara förenlig med karbapenemasproduktion och i förekommande fall meddela vårdhygien eller smittskydds-enhet. För behandlande läkare finns dessutom enligt smittskyddslagens kapitel 2 § 5 möjligheten att anmäla även icke-fermentativa gramnegativa bakterier med ESBL_{CARBA} (om de bedöms som ”elakartad form av sjukdom”). I meddelandeblad 4/2012 från Socialstyrelsen rörande anmälan om smittsam sjukdom enligt smittskyddslagen, anges att ”elakartad form” av sjukdom kan vara resistent mikroorganismer som är svåra eller omöjliga att behandla med tillgängliga antibiotika eller typer/kloner som tidigare visat stor benägenhet för spridning, framförallt i vårdmiljöer.

I många europeiska länder är det vanligt med karbapenemasproduktion hos dessa arter. Hos *P. aeruginosa* ser man i första hand metalloβ-laktamaser (i Europa är VIM den vanligaste genotypen), men det förekommer också KPC (i första hand i Sydamerika och i Kina). Hos *Acinetobacter* ser man också metalloβ-laktamaser, men det är mycket vanligare med OXA-karbapenemaser. Dessa skiljer sig dock från OXA-karbapenemasen OXA-48, som i första hand ses hos Enterobacteriaceae.

NordicAST föreslår följande algoritm för karbapenemresistenta isolat av *P. aeruginosa* när man utreder en eventuell metalloβ-laktamasproduktion.

Figur 13. Flödesschema för karaktärisering av karbapenemasproduktion hos *P. aeruginosa*.



Flödesschemat (Figur 11) visar att det inte är tillräckligt med ett fenotypiskt positivt metallo betalaktamastest för att bekräfta att isolatet producerar MBL. Falska positiva reaktioner är mycket vanliga, och därför måste man verifiera ett positivt MBL-test med PCR eller spektrofotometrisk assay. Den enda kommersiella metoden som går att rekommendera är MBL Etest, eftersom Roscos karbapenemastabletter inte är anpassade för *P. aeruginosa*. För detektion av KPC rekommenderar vi att isolatet skickas till Folkhälsomyndigheten för PCR.

Hos *Acinetobacter* spp är ett falskt positivt MBL-test vanligt hos OXA-producerande stammar. Andra fenotypiska test saknas. I nuläget finns hos *Acinetobacter* spp därför ingen rekommenderad fenotypisk metod för att påvisa karbapenemaser. I stället bör man använda genotypiska metoder. Karbapenemresistenta *Acinetobacter* spp är fortfarande ovanliga i Sverige och bör rutinemässigt skickas till Folkhälsomyndigheten för karaktärisering.

Om man ser en anhopning av fall av *P. aeruginosa* eller *Acinetobacter* spp. med karbapenemaser/karbapenemresistens bör smittspårning under ledning av vårdhygien-/smittskyddsenshet utföras och vid tecken på smittspridning bör utredningen kompletteras med epidemiologisk typning med PFGE.

Handläggning av patienter

När det gäller vårdhygieniska åtgärder för patienter med icke-fermenterande gramnegativa stavar med ESBL_{CARBA} föreslås att man förutom ESBL_{CARBA} även beaktar ytterligare resistens, särskilt om kvarvarande behandlingsalternativ saknas. Dessutom måste hänsyn tas till aktuell vårdform och om patienten har några riskfaktorer som ökar risken för smittspridning. Litteraturen omfattar framför allt *Acinetobacter*. Det medicinska omhändertagandet får dock aldrig hindras eller försenas för att man misstänker att en patient bär på en bakterie med multiresistens eller ESBL_{CARBA} eller bådadera.

Vid all vård

- Basala hygienrutiner ska tillämpas.
- Punktdesinfektion ska ske vid spill av kroppsvätskor.
- Vårdtagare och besökare informeras om vikten av god handhygien.
- Vårdtagare bör få hjälp med handhygien om det behövs.
- Vårdpersonal rengör och desinfekterar regelbundet tagställen i patientens närhet om det inte finns lokal överenskommelse om att annan personal utför detta.

Föreslagna rutiner för vård av patient som är aktuellt odlingspositiv för multiresistent icke-fermentativa gramnegativa stavar med ESBL_{CARBA}

- Patienter med riskfaktorer för att sprida multiresistenta icke-fermentativa gramnegativa stavar med ESBL_{CARBA} (se ovan, sidan 54):
 - Vårda när så är möjligt på enkelrum med eget hygienutrymme, särskilt om patienten har diarré.
 - Om patienten delar toalett med andra desinfekteras den samt tagställen efter användning.
 - Patienten serveras all mat och dryck men kan äta tillsammans med andra patienter.
 - Patienterna kan röra sig fritt på avdelningen förutsatt att eventuella sår är väl täckta och att de är urin- och feceskontinenta.
 - Patientnära vård bör utföras av en begränsad del av personalen. De bör inte hantera livsmedel för andra patienter under samma arbetspass.
- Patienter utan riskfaktorer
 - kan röra sig fritt på avdelningen
 - kan dela dusch och toalett med andra, toaletten samt tagställen desinfekteras efter användning
 - serveras all mat och dryck, men kan äta tillsammans med övriga patienter
 - uppmärksammas på och informeras om vikten av god handhygien.

Kommunikation till berörda vid infektion eller bärarskap med multiresistenta icke-fermentativa gramnegativa stavar med ESBL_{CARBA}

- Fynd av icke-fermentativa gramnegativa stavar med ESBL_{CARBA} hos en patient ska dokumenteras med en tydlig journalanteckning och patienten bör informeras muntligt och skriftligt om fyndet.
- Vårdpersonalen ansvarar för att informera annan personal då det behövs.
- När en patient flyttas inom eller mellan vårdinstanser bör den som tar emot informeras om patientens infektion eller bärarskap.
- Om behandlande läkare bedömer att ESBL_{CARBA} hos icke fermentativa gramnegativa stavar är av ”elakartad form” kan anmälan av fallet göras enligt smittskyddslagen 5 kap § 2.

Här sammanfattas kunskapen vi har i dag om detektion, epidemiologisk typning, vårdhygien och behandling vid infektioner med Enterobacteriaceae med ESBL, inklusive ESBL-CARBA. Vi ger förslag på handläggning för diagnostik, behandling och vård av patienter som har infektioner orsakade av Enterobacteriaceae med ESBL eller som bär på bakterierna.



Folkhälsomyndigheten

Solna Nobels väg 18, 171 82 Solna Östersund Forskarens väg 3, 831 40 Östersund.
www.folkhalsomyndigheten.se