

Tiltak mot antibiotikaresistens

Sammendrag

Bakgrunn. Utvikling og spredning av antibiotikaresistens har ført til at en rekke infeksjonssykdommer ikke lenger lar seg behandle med standardmidler, og i mange tilfeller finnes heller ikke alternative, virksomme antibiotika. Selv om forholdene i Norden til nå er vesentlig bedre enn i store deler av verden, må også vi bidra til å snu denne utviklingen. I tillegg til å fortsette praksisen med en restriktiv bruk av antibiotika, er det viktig å forsterke ulike infeksjonsforebyggende strategier. Verdens helseorganisasjon har definert antibiotikaresistens som et globalt folkehelseproblem.

Materiale og metode. Artikkelen er skrevet på bakgrunn av personlig erfaring med smittevernarbeid, infeksjonssykdommer og inntrykk fra faglige diskusjoner i nasjonale og nordiske fora de siste årene. I tillegg bygger den på ikke-systematiske litteratursøk.

Resultater og fortolkning. Innføring av pneumokokkvaksine i det norske barnvaksinasjonsprogrammet kan trolig bidra til både redusert bruk av antibiotika og til å hindre spredning av pneumokokker som er antibiotikaresistente. Bedre bruk av influensavaksine, anvendelse av standard barrieretiltak mot infeksjoner i helseinstitusjoner (håndhygiene m.m.), isolering og overvåking av resistente mikrober er blant de viktigste forebyggende tiltakene som bør forsterkes dersom dette skal lykkes.

> Se også side 2304

Stig Harthug

stig.harthug@helse-bergen.no
Indremedisinsk institutt
Universitetet i Bergen
og
Regionalt kompetansesenter i sykehushygiene
Haukeland Universitetssykehus
5021 Bergen

Per Espen Akselsen

Regionalt kompetansesenter i sykehushygiene
Haukeland Universitetssykehus

Tidlig i den antibiotiske æra trodde mange at problemene med infeksjonssykdommer ville bli løst. Ettersom man fikk behandling mot en rekke sykdommer der en tidligere måtte regne med høy dødsrisiko, ble det mindre fokus på smitteverntiltak i samfunnet og i helsetjenesten. For eksempel forlot man prinsippet med å bygge små paviljonger for infeksjonspasienter og plasserte infeksjonspasientene i vanlige sykerom integrert i moderne sykehus. Når vi nå igjen står overfor infeksjonssykdommer uten effektiv antimikrobiell behandling, er det økt interesse for infeksjonsforebygging og smittevern. En undersøkelse utført ved 338 representative sykehus i USA i slutten av 1970-årene og begynnelsen av 1980-årene konkluderer med at ca. 1/3 av sykehusinfeksjonene kan forebygges med riktig praktisering av smitteverntiltak (1).

Det tok ikke lang tid før de første rapportene om antibiotikaresistens ble publisert. De store sykehusepidemiene med meticillinresistente gule stafylokokker (MRSA) i 1960- og 70-årene og vankomycinresistente enterokokker i amerikanske sykehus er veldokumentert. Utenfor sykehus er det særlig pneumokokker med nedsatt følsomhet for penicillin, erytromycinresistente gruppe A-streptokokker og multiresistente tuberkelbakterier som har fått oppmerksomhet. Norge og resten av Norden har fortsatt relativt gunstige forhold vedrørende antibiotikaresistens, som nå er et betydelig globalt helseproblem.

Det er ikke noe enkelttiltak som alene kan hindre utviklingen av antibiotikaresistens, men denne kan bremses ved forskjellige tiltak som har til hensikt å forebygge smittespredning. Det er flere måter å forebygge på (tab 1). I nesten alle studier som har vist effekt av forebygging mot antibiotikaresistente bakterier i sykehus, er det brukt 7–8 ulike tiltak (2). Slike pakker med flere smitteverntiltak benevnes nå ofte som «bundles» eller «care bundles». Retningslinjer for håndtering av antibiotikaresistente bakterier i

helsevesenet fra Centers for Disease Control and Prevention i USA (2) peker på fire parallelle strategier for å oppnå målene: forebygging av infeksjoner, hurtig og nøyaktig diagnostikk, nøktern antibiotikabruk og hindring av smittespredning. Restriktiv bruk av antibiotika er viktig for å hindre seleksjonspress. Effektive smitteverntiltak i helseinstitusjoner/helsevesenet kan motvirke spredning av infeksjoner forårsaket av antibiotikaresistente bakterier og på den måten hindre spredning av resistente bakterier. I tillegg vil også effektive smitteverntiltak i samfunnet kunne bidra til lavere spredning av infeksjonssykdommer og på den måten bidra til å redusere behovet for antibiotikabehandling.

For eksempel vil isolasjon av en person med multiresistent tuberkulose redusere antall eksponeringer og dermed antall ny-smittede. Spredning unngås, og man trenger heller ikke å måtte sette i gang flere langvarige behandlingsskurer med flere ulike medikamenter. Dermed reduseres seleksjonspresset. Ved massevaksinasjon mot sykdommer som ellers bidrar signifikant til bruk av antibiotika, er det et større potensial for å redusere antibiotikabruk og på den måten effektivt bidra til å redusere seleksjonspress.

Her vil vi begrense oss til å diskutere vaksinasjon, isolasjon og enkelte andre sentrale smitteverntiltak i helsetjenesten.

Metoder

Artikkelen er erfaringsbasert med bakgrunn i personlig erfaring med smittevernarbeid, infeksjonssykdommer og inntrykk fra faglige diskusjoner i nasjonale og nordiske fora de siste årene. I tillegg bygger den på ikke-systematiske litteratursøk.

Pneumokokkvaksinasjon

Vaksinasjon mot pneumokokker tar sikte på å forhindre invasiv pneumokokksykdom.

Hovedbudskap

- Antibiotikaresistens er et økende helseproblem og medfører risiko for behandlingssvikt og død
- Infeksjonsforebyggende tiltak kan bidra til reduksjon i antibiotikaforbruk og seleksjonspress
- Smitteverntiltak kan dessuten hindre spredning av antibiotikaresistente bakterier

Tabell 1 Hvordan ulike smittevernstiltak kan påvirke antibiotikaresistens

	Redusert antibiotikabruk, mindre seleksjonspress	Hindre spredning av antibiotikaresistente bakterier i sykehus	Hindre spredning av antibiotikaresistente bakterier utenfor sykehus
Standard sykehushygiene tiltak		X	
Isolasjon/enerom i sykehus		X	
Aseptikk ved kirurgi	X		
Overvåking av antibiotikaresistente bakterier		X	X
Vaksinasjon mot pneumokokker	X		X
Vaksinasjon mot influensa	X		

Det har vært vanskelig å påvise at vaksinasjon av eldre med den 23-valente polysakkaridvaksinen reduserer forekomsten av pneumoni i denne aldersgruppen. I 2006 ble den sjuvalente konjugatvaksinen mot pneumokokker (KPV-7) innført i barnevaksinasjonsprogrammet i Norge. Nyere epidemiologiske studier, bl.a. fra USA der vaksinen har vært i bruk siden 2000, tyder på at vaksinen ikke bare reduserer invasiv sykdom, men også i betydelig grad reduserer ørebetennelse forårsaket av pneumokokker. I en retrospektiv populasjonsstudie fant Zhou og medarbeidere (3) 43 % reduksjon i antall konsultasjoner og 42 % reduksjon i antibiotika forskrevet for akutt bakteriell otitt. Vaksinen reduserer også bærerskap av pneumokokker. Barn under skolealder er det viktigste reservoaret for pneumokokker og spredning også til andre aldersgrupper, og det er holdepunkter for at KPV-7 også gir en betydelig flokkimmunitet. Det er påvist reduksjon i forekomsten av pneumokokk-pneumonier hos eldre i områder der småbarn vaksineres med sjuvalent vaksine (4).

Vaksinen er imidlertid rettet mot kun sju serotyper av *Streptococcus pneumoniae*. I USA forårsaker disse serotypene nesten 90 % av all invasiv pneumokokksykdom hos små barn, mens tilsvarende tall for Vest-Europa er 18–75 % (5), og for Norge 62,5 % for aldersgruppen 0–5 år (6). En undersøkelse utført i 2006 blant barnehagebarn i Oslo-området viste at hele 78,4 % av barna var bærere av pneumokokker, og stammene inkludert i den sjuvalente vaksinen utgjorde 44,6 % av pneumokokkisolatene (7). I en rekke land og områder der vaksinen er tatt i bruk, har man sett en klar nedgang i sykdom forårsaket av serotypene inkludert i vaksinen. Nylig påviste Vestrheim og medarbeidere (8) reduksjon i invasiv pneumokokksykdom også i Norge etter at vaksinen ble innført.

I noen land er det vist en mindre økning i infeksjoner med serotyper som ikke er innbefattet i vaksinen. De fleste infeksjoner med penicillinresistente pneumokokker er forårsaket av fem serotyper som alle er inkludert i KPV-7 (6B, 9V, 14, 19F og 23F), og i USA ble infeksjoner med penicillinresis-

tente pneumokokker mer enn halvert i perioden 1999–2004 (9) for visse serotyper, mens det var økning for enkelte serotyper som ikke dekkes av KPV-7.

I Norge øker forekomsten av erytromycinresistente pneumokokker (10). I undersøkelsen av barnehagebarn i Oslo var 86,7 % av erytromycinresistente stammer inkludert i KPV-7 (7). Vaksinen kan derfor hindre spredning av erytromycinresistente pneumokokker og også bidra til at de penicillinresistente stammene ikke får etablert seg her i landet. Sammenfatningsvis kan man si at innføring av den sjuvalente konjugatvaksinen i barnevaksinasjonsprogrammet kan hindre utbredelse av antibiotikaresistente bakterier ved å beskytte mot infeksjoner med og bærerskap av visse bakteriestammer. Den kan også hindre utvikling av resistens gjennom redusert antibiotikabruk mot akutt otitis media hos barn og alvorlig pneumokokksykdom hos større barn og voksne. En bekymring er at stammer som ikke er inkludert i vaksinen, vil erstatte vaksinstammene. I USA har dette skjedd til en viss grad med serotype 19A, som også kan være penicillinresistent, men foreløpig er denne økningen liten i forhold til gevinsten av vaksinen. Utviklingen her må imidlertid følges nøye.

Vaksinasjon mot influensa

Sesonginfluensa er en alvorlig sykdom som kan være vanskelig å skille fra bakteriell luftveissykdom. Dermed blir den ofte unødvendig behandlet med antibiotika. I en studie fra USA fikk 38 % av pasienter med influensa forskrevet antibiotika, selv om de ikke hadde bakteriell infeksjon som tilleggsdiagnose (11). Influensa øker også risikoen for bakteriell pneumoni, hospitalisering og antibiotikabehandling. For sykehjems-pasienter gir influensavaksine ca. 45 % beskyttelse mot hospitalisering for influensa eller pneumoni, for hjemmeboende personer > 65 år beskytter vaksinen ca. 25 % mot hospitalisering for influensa eller luftveissykdom i influensasessongen (12). Det er god grunn til å tro at bedret vaksinasjonsdekning mot influensa i risikogrupperne, inkludert eldre, vil medføre betydelig mindre bruk av antibio-

tika mot luftveisinfeksjoner, selv om dette ikke er dokumentert i populasjonsstudier. I Norge har det ikke vært noen generell anbefaling om å vaksinere barn mot influensa, men det er flere indikasjoner på at slik vaksinasjon kan gi helsemessig gevinst både for samfunnet og den enkelte. I en kontrollert, prospektiv, randomisert studie fra Italia (13) ble barn i alderen 2–5 år vaksinert mot influensa, noe som resulterte i en 46 % reduksjon i antibiotikaforskrivning til barna og 35 % reduksjon i foreldrefravær i influensasessongen.

Andre vaksiner

Innføring av vaksine mot *Haemophilus influenzae* type b (Hib) i barnevaksinasjonsprogrammet har ført til en dramatisk reduksjon i forekomsten av meningitt og sepsis forårsaket av denne bakterien (14). Bortfallet av antibiotikabehandling til disse tilfellene er likevel så lite at det neppe betyr noe i den store sammenhengen. Mange antibiotikakurer gis mot mellomørebetennelse, men de fleste H influenzae-stammene som er årsak til mellomørebetennelse er andre kapseltyper enn type b.

I Norge har vi hatt stor tiltro til BCG-vaksinasjon, men med lavt antall nysmittede personer av norsk opprinnelse er effekten av vaksinen i det alminnelige barnevaksinasjonsprogrammet beskjeden. Nasjonalt folkehelseinstitutt anbefaler i en utredning (15) at allmenn BCG-vaksinasjon for ungdom erstattes med målrettet vaksinasjon av særlig utsatte. Det er imidlertid liten tvil om at en effektiv vaksine mot tuberkulose kunne redusert antibiotikabruken på verdensbasis betraktelig. Viktige antibiotika som rifampicin, fluorokinoloner, makrolider, aminoglykosider og linezolid benyttes i behandlingen av tuberkulose.

Isolasjon og bruk av enerom

Isolasjon skjer oftest i sykehus, og begrunnelsen for å isolere noen er å redusere risikoen for smittespredning til medpasienter og personell. Det er utarbeidet gode, norske retningslinjer for bruk av isolering i helseinstitusjoner (16). Ved å bruke riktig barrieretil-tak, som hansker, smittefrakk og eventuelt munnbind, vil man i de fleste tilfeller unngå å bli smittet av de vanligste infeksjonene som behandles i sykehus. Disse tiltakene inngår i standard sykehushygiene tiltak (17, 18). Dette gjelder selvsagt også infeksjoner forårsaket av resistente bakterier. En nyere studie fra Storbritannia viste at manglende tilgang på enerom til isolasjon var en signifikant risikofaktor for spredning av meticillinresistente *S aureus* (MRSA) i sykehuset (19). Lang praksis i infeksjonsavdelinger i mange land levner neppe tvil om at riktig bruk av isolat gir en god beskyttelse rundt enkelttilfeller. For MRSA er det enighet om at smitteverntiltak er effektivt også for å hindre mer omfattende spredning. De nordiske landene og Nederland praktiserer en

finn-og-fjern-strategi, med screening, isolasjon av enkelttilfeller og sanering, og har klart å opprettholde en lav forekomst. Der som MRSA-infeksjoner ble vanlige i norske sykehus måtte man legge om behandlingen til mer bredspektrede, empiriske antibiotikaregimer. Foruten meticillinresistente *S aureus* er det internasjonalt fokus på multiresistente gramnegative stavbakterier, og det er også beskrevet utbrudd i norske sykehus. Brannskadeavsnittet ved Haukeland Sykehus hadde et alvorlig utbrudd med multiresistent *Acinetobacter baumannii* (20) og Stavanger universitetssykehus har hatt utbrudd med utvidet spektrum betalaktamaseproduserende *E coli*. Utbruddene er blitt bekjempet med smitteverntiltak. Et mye større utbrudd med sistnevnte bakterie ble nylig rapportert fra Uppsala (21) Oppfølgingen av dette ledet i Sverige til utarbeiding av et omfattende program mot utvidet spektrum betalaktamaseproduserende *E coli* (22). Disse tiltakene må ses i lys av utbruddssituasjonen, men nytten av slike tiltak for å hindre alminnelig spredning av multiresistente gramnegative bakterier er derimot ikke godt dokumentert. Det er imidlertid grunn til årvåkenhet særlig ved overflytting av alvorlig syke pasienter fra land med høy forekomst av antibiotikaresistente bakterier.

Det er sannsynlig at en høy andel enerom har bidratt til at utbruddene med meticillinresistente *S aureus* i sykehjem har kommet under kontroll, selv om det har vært uenighet om hvor omfattende tiltak som skal til for å hindre MRSA-spredning her.

Den samfunnsmessige beskyttelsen ved bruk av isolering er derimot meget begrenset, dels fordi det er svært få personer som blir isolert, dels fordi alternativet til å være i isolat i få tilfeller ville ført til epidemier. En variant av isolasjon vil selvsagt være at personer med smittsomme sykdommer holder seg i sitt eget hjem uten å ta imot besøk. Da vil antall smitteeksponerte bli meget lavt, og dette hindrer smittespredning i samfunnet. Det har også vært hevdet at både barn i barnehager og voksne i arbeidslivet gjenopptar sitt daglige virke for raskt etter smittsom sykdom og på denne måten bidrar til uønsket smittespredning.

Aseptikk ved kirurgiske inngrep

Det er i dag utenkelig å utføre kirurgiske inngrep uten de etablerte infeksjonsforebyggende tiltakene preoperativ huddesinfeksjon, sterile instrumenter og bruk av sterile operasjonshansker. En dramatisk reduksjon i postoperative infeksjoner er oppnådd, men infeksjoner etter kirurgiske inngrep forårsaker fortsatt betydelig morbiditet, mortalitet og antibiotikabruk. Den viktigste kilden til infeksjoner etter rene inngrep antas å være bakterier som kommer inn i såret under operasjonen. Luftbårne bakterier i operasjonsrommet stammer stort sett fra personene som oppholder seg der. For å redusere bakteriemengde i luften har derfor operasjons-

stuer overtrykksventilasjon med HEPA-filtrering og høy grad av luftutskifting. Ved innsetting av hofteproteser eller mekaniske hjerteventiler der infeksjoner har store konsekvenser, har ytterligere tiltak for å forebygge postoperative infeksjoner vært gjenstand for vitenskapelige undersøkelser. Et eksempel på dette er operatørens bruk av ventilerte drakter (Greenhouse) ved ortopediske proteseinngrep sammenliknet med antibiotikaproylaks. Her har enkeltstudier vist at velgjennomtenkte og velgjennomførte smitteforebyggende tiltak gir like godt resultat som antibiotikaproylaks (23, 24) Det er likevel ikke mulig å tenke seg at dette resultatet har overføringsverdi til alle andre typer kirurgi, ettersom det ved for eksempel inngrep i tarm er helt andre mekanismer som fremkaller infeksjon.

Standard barrieretiltak

Et av de viktigste enkelttiltak for å forebygge smittsomme sykdommer er håndhygiene. Det er derfor utarbeidet *Nasjonal veileder for håndhygiene* (25). Håndhygiene virker ved å redusere antall patogene mikroorganismer på hendene og fører dermed til redusert risiko for direkte og indirekte kontaktsmitte. Tradisjonell håndvask er de siste årene blitt supplert med alkoholbasert hånddesinfeksjon i helseinstitusjoner, fordi dette er effektivt og enkelt i bruk. I et omfattende vitenskapelig arbeid om effekten av alkoholbasert håndhygiene fant Pittet og medarbeidere både en signifikant reduksjon i forekomsten av sykehusinfeksjoner og i forekomsten etter innføring av alkoholbasert håndhygiene (26). Tilsvarende har også vært vist for forekomsten av vankomycinresistente enterokokker i sykehus (27). Til standardtiltak hører også bruk av hansker, stелlekapper og eventuelt munnbind. Det finnes ikke gode studier som dokumenterer effekten av disse enkelttiltakene, men det er allmenn enighet om at hvis man bruker dem riktig, bidrar disse tiltakene til å redusere risikoen for kryssinfeksjoner også med antibiotikaresistente bakterier (2, 18).

Overvåking av resistente bakterier

Den enkleste formen for overvåking er at man systematisk registrerer funn av visse resistente bakterier blant pasienter i institusjonene. Ettersom asymptomatisk smittebæretilstand ofte er langt mer utbredt enn klinisk infeksjon, må en effektiv overvåking av meticillinresistente *S aureus* inkludere screening av risikoeksponert helsepersonell og pasienter, slik det gjøres i Norge (28) og i de øvrige nordiske landene. I en oversiktsartikkel som omhandler risiko for resistente bakterier i intensivavdelinger, konkluderer forfatterne med bakgrunn i en analyse av flere originalarbeider at det er nødvendig med en overvåkingskultur for å finne alle tilfeller av meticillinresistente *S aureus* og vankomycinresistente enterokokker. Slik

kan alvorlige infeksjoner med disse bakteriene effektivt forebygges (27).

Nasjonal overvåking er ivarettatt gjennom flere tiltak som koordineres av Nasjonal folkehelseinstitutt. St. Olavs Hospital i Trondheim har nasjonal referansefunksjon for meticillinresistente *S aureus*. Infeksjoner og smittebæretilstand av meticillinresistente *S aureus* og vankomycinresistente enterokokker er meldepliktige i Meldesystem for infeksjonssykdommer (MSIS). Utbrudd av antibiotikaresistente bakterier i helseinstitusjoner vil også omfattes av meldeplikt for infeksjonsutbrudd til Nasjonalt folkehelseinstitutt.

Forfatterne har selv erfaring med regional overvåking av meticillinresistente *S aureus* basert på gentypering av alle MRSA-isolater. Dette har vist seg svært nyttig, særlig i forhold til håndtering av sikre og mistenkte utbrudd. Man kan på denne måten målrette de forebyggende tiltakene og hindre at man iverksetter unødvendige restriksjoner eller opphever de nødvendige.

Konklusjon

Selv om forekomsten av antibiotikaresistente bakterier i Norge fortsatt er lav, er smitteverntiltak vesentlige bidrag til å beholde denne situasjonen. Det finnes etter hvert god dokumentasjon for at bruk av pneumokokkvaksine til barn, og i noen grad influensavaksine til risikogrupper, kan hindre unødvendig antibiotikabruk. Flere studier indikerer at tradisjonelle smitteverntiltak som isolasjon, bruk av enerom og god håndhygiene vil hindre spredning av resistente bakterier i helseinstitusjoner.

Oppgitte interessekonflikter: Per Espen Akselsen har mottatt honorar fra Wyeth januar 2004 for foredrag om smitteverntiltak ved *Clostridium difficile*-infeksjoner. Stig Harthug har ingen oppgitte interessekonflikter.

Litteratur

1. Haley RW, Culver DH, White JW et al. The efficacy of infection surveillance and control programs in preventing nosocomial infections in US hospitals. *Am J Epidemiol* 1985; 121: 182–205.
2. Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M et al. Management of multidrug-resistant organisms in health care settings, 2006. *Am J Infect Control* 2007; 35: S165–93.
3. Zhou F, Shefer A, Kong Y et al. Trends in acute otitis media-related health care utilization by privately insured young children in the United States, 1997–2004. *Pediatrics* 2008; 121: 253–60.
4. Centers for Disease Control. Direct and indirect effects of routine vaccination of children with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on incidence of invasive pneumococcal disease – United States, 1998–2003. *MMWR* 2005; 54: 894–7.
5. Hausdorff WP, Bryant J, Paradiso PR et al. Which pneumococcal serogroups cause the most invasive disease: implications for conjugate vaccine formulation and use, part I. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 100–21.
6. Pedersen MK, Høiby EA, Frøholm LO et al. Systemic pneumococcal disease in Norway 1995–2001: capsular serotypes and antimicrobial resistance. *Epidemiol Infect* 2004; 132: 167–75.
7. Vestreim DF, Høiby EA, Aaberge IS et al. Phenotypic and genotypic characterization of *Streptococcus pneumoniae* colonizing children attending day-care centres in Norway. *J Clin Microbiol* 2008; 46: 2508–18.

>>>

8. Vestrheim DF, Løvoll O, Aaberge IS et al. Effectiveness of a 2+1 dose schedule pneumococcal conjugate vaccination programme on invasive pneumococcal disease among children in Norway. *Vaccine* 2008; 26: 3277–81.
9. Kyaw MH, Lynfield R, Schaffner W et al. Effect of introduction of the pneumococcal conjugate vaccine on drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *N Engl J Med* 2006; 354: 1455–63.
10. Nasjonalt folkehelseinstitutt. Usage of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in Norway. Oslo: Nasjonalt folkehelseinstitutt, 2007.
11. Ciesla G, Leader S, Stoddard J. Antibiotic prescribing rates in the US ambulatory care setting for patients diagnosed with influenza, 1997–2001. *Respir Med* 2004; 98: 1093–101.
12. Rivetti D, Jefferson T, Thomas R et al. Vaccines for preventing influenza in the elderly. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; nr. 3: CD004876.
13. Esposito S, Marchisio P, Bosis S et al. Clinical and economic impact of influenza vaccination on healthy children aged 2–5 years. *Vaccine* 2006; 24: 629–35.
14. Nasjonalt folkehelseinstitutt. Vaksinehåndboka. Oslo: Nasjonalt folkehelseinstitutt, 2006.
15. Nasjonalt folkehelseinstitutt. Forslag om endring i bruk av BCG-vaksine. www.fhi.no/eway/default.aspx?pid=233&trg=MainLeft_5565&MainArea_5661=5565:0:15,1223:1:0:0:::0:0&MainLeft_5565=5544:69537::1:5569:1:::0:0. [30.5.2008].
16. Nasjonalt folkehelseinstitutt. Isoleringsveilederen. Bruk av isolering av pasienter for å forebygge smittespredning i helseinstitusjoner. Oslo: Nasjonalt folkehelseinstitutt, 2004.
17. Garner JS. Guideline for isolation precautions in hospitals. The Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996; 17: 53–80.
18. Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M et al. 2007 guideline for isolation precautions: Preventing transmission of infectious agents in health care settings. *Am J Infect Control* 2007; 35: S65–164.
19. Wigglesworth N, Wilcox MH. Prospective evaluation of hospital isolation room capacity. *J Hosp Infect* 2006; 63: 156–61.
20. Onarheim H, Høvik T, Harthug S et al. Utbrudd av infeksjon med multiresistent *Acinetobacter baumannii*. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2000; 120: 1028–33.
21. Lytsy B, Sandegren L, Tano E et al. The first major extended-spectrum beta-lactamase outbreak in Scandinavia was caused by clonal spread of a multiresistant *Klebsiella pneumoniae* producing CTX-M-15. *Apmis* 2008; 116: 302–8.
22. ESBL-resistens hos tarmbakterier. Forslag til åtgårdsprogram. <http://soapimg.icecube.snowfall.se/strama/ESBLdokument%20inkl%20bakgrund.pdf> [24.6.2007]
23. Lidwell OM. Clean air at operation and subsequent sepsis in the joint. *Clin Orthop Relat Res* 1986; 211: 91–102.
24. Hill C, Flamant R, Mazas F et al. Prophylactic cefazolin versus placebo in total hip replacement. Report of a multicentre double-blind randomised trial. *Lancet* 1981; 1: 795–6.
25. Nasjonalt folkehelseinstitutt. Nasjonal veileder for håndhygiene. Om hvordan riktig håndhygiene kan hindre smittespredning og redusere risikoen for infeksjoner. Oslo: Nasjonalt folkehelseinstitutt, 2004.
26. Pittet D, Hugonnet S, Harbarth S et al. Effectiveness of a hospital-wide programme to improve compliance with hand hygiene. *Infection Control Programme*. *Lancet* 2000; 356: 1307–12.
27. Huskins WC. Interventions to prevent transmission of antimicrobial-resistant bacteria in the intensive care unit. *Curr Opin Crit Care* 2007; 13: 572–7.
28. Nasjonalt folkehelseinstitutt. Nasjonal veileder for å forebygge infeksjoner med meticillinresistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) i helsetjenesten. Oslo: Nasjonalt folkehelseinstitutt, 2004.

Manuskriptet ble mottatt 9.5. 2008 og godkjent 14.8. 2008. Medisinsk redaktør Åslaug Helland.