

# Bredspektrede betalaktamaser hos gramnegative stavbakterier

## Sammendrag

**Bakgrunn.** Betalaktamer er våre mest brukte og viktigste antibiotika. Deres antibakterielle virkning utfordres av resistens hos både grampositive og gramnegative bakterier. Betalaktamaser er den viktigste resistensmekanismen mot betalaktamer hos gramnegative bakterier.

**Materiale og metode.** Artikkelen er basert på ikke-systematisk litteratursøk i PubMed samt forfatternes egne forskningserfaringer.

**Resultater og fortolkning.** Globalt ser vi nå en pandemisk spredning av særlig bredspektrede betalaktamaser; ekstendert spektrum-betalaktamaser (ESBL), plasmidmediert AmpC og karbapenemaser. Disse betalaktamasene finner vi i økende grad hos multiresistente kloner av gramnegative tarmbakterier, *Pseudomonas aeruginosa* og *Acinetobacter baumannii* med svært få, hvis noen, effektive behandlingsalternativ. Vi observerer at Norge tar del i denne pandemien. De siste årene har vi i økende grad observert ekstendert spektrum-betalaktamaseproduserende *Escherichia coli*, men også svært multiresistente karbapenemaseproduserende *Klebsiella pneumoniae*, *P. aeruginosa* og *A. baumannii*. De sistnevnte har hovedsakelig vært assosiert med import i forbindelse med sykehusopphold utenfor Norge, men denne situasjonen kan fort endre seg ut ifra deres epidemiske potensial. Riktig antibiotikabruk, rask diagnostikk og målrettede smitteverntiltak er avgjørende for å hindre spredning av slike resistensproblemer.

> Se også side 2690

### Arnfinn Sundsfjord

arnfinn.sundsfjord@fagmed.uit.no  
Avdeling for mikrobiologi og virologi  
Institutt for medisinsk biologi  
Det medisinske fakultet  
Universitetet i Tromsø  
9037 Tromsø  
og  
Kompetansesenter for påvisning av antibiotikaresistens  
Avdeling for mikrobiologi og smittevern  
Universitetssykehuset Nord-Norge

### Gunnar Skov Simonsen

Avdeling for mikrobiologi og smittevern  
Universitetssykehuset Nord-Norge  
og  
Avdeling for mikrobiologi og virologi  
Universitetet i Tromsø  
og  
Divisjon for smittevern  
Nasjonalt folkehelseinstitutt

### Bjørn Haldorsen

Eirik Wasmuth Lundblad  
Ørjan Samuelsen  
Kompetansesenter for påvisning av antibiotikaresistens  
Avdeling for mikrobiologi og smittevern  
Universitetssykehuset Nord-Norge

Betalaktamantibiotika omfatter en rekke antibiotika fra førstegenerasjons smalspektrede benzylpenicilliner, via kefalosporiner og monobaktamer til bredspektrede karbapenemer (tab 1). De har et bredt indikasjonsområde på grunn av ulike antibakterielle spektre, lav toksisitet og allsidige administrasjonsformer. Betalaktamer utgjorde 45 % av det totale antibiotikaforbruket hos mennesker i Norge i 2006 (1).

Gramnegative stavbakterier kan få overført gener som koder for enzymer (bredspektrede betalaktamaser) som inaktiverer alle eller de fleste betalaktamer (2–5). Spredningen av slike enzymer blant *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* og *Pseudomonas aeruginosa* har pandemiske trekk. Genene som koder for særlig bredspektrede betalaktamaser er også vanligvis koblet til resistensgener mot andre klinisk viktige antibiotika i genetiske kassettsystemer (transposoner og integroner). Disse genstrukturene kan effektivt overføres mellom ulike bakterier via plasmider og medføre smittsom multiresistens (fig 1). Det er i dag beskrevet multiresistente kliniske bakterieisolater der man står uten gode behandlingsalternativer. Man har i slike situasjoner tatt i bruk colistin, et gammelt peptidantibiotikum med alvorlige bivirkninger og en problematisk farmakokinetikk (6).

Slike multiresistente kliniske gramnegative isolater har også vært observert i Norge (7–9).

I denne artikkelen vil vi redegjøre for de senere års utvikling av overførbare bredspektrede betalaktamaser hos gramnegative stavbakterier og spesielt omtale de klinisk viktige gruppene av betalaktamaser: ekstendert spektrum-betalaktamaser, AmpC og karbapenemaser. Diagnostiske og sykehushygieniske konsekvenser diskuteres.

## Metoder

Artikkelen er basert på et utvalg av litteratur etter ikke-systematisk søk i PubMed samt forfatternes forskningserfaringer.

## Nye betalaktamantibiotika

Utviklingen av betalaktamantibiotika er historien om en konkurranse mellom forskning og farmasøytisk industri på den ene side og bakterienes utvikling av resistensmekanismer på den andre. Betalaktamaser hydrolyserer betalaktamringen som er en forutsetning for antibakteriell effekt (fig 2). Betalaktamringen kunne beskyttes mot de første generasjoner betalaktamaser gjennom utvikling av nye betalaktamer, og tidlig i 1960-årene ble bredspektrede penicilliner (ampicillin og karbenicillin) introdusert. Den første plasmidmedierte bredspektrede betalaktamase (TEM-1) ble imidlertid beskrevet allerede i 1965 i et *E. coli*-blodkulturisolat fra en gresk pasient ved navn Temoniera, derfor betegnelsen TEM (10). TEM-1 kan i dag påvises hos 30–60 % av kliniske *E. coli*-isolater over hele verden (11). Den har i tillegg etablert seg i flere andre bakteriearter.

## Hovedbudskap

- Virkningen av betalaktamantibiotika er truet av multiresistente gramnegative bakterier
- De multiresistente stammene produserer særlig bredspektrede betalaktamaser som kan inaktivere alle betalaktamantibiotika
- Betalaktamasegenene er med på å danne overførbare multiresistens
- Riktig antibiotikabruk, rask diagnostikk og målrettede smitteverntiltak er de viktigste tiltakene mot spredning av slike bakterier

Ved introduksjonen av bredspektrede kefalosporiner (cefotaksim, ceftriakson, ceftazidim) og karbapenemer (imipenem, meropenem) i 1970- og 80-årene så man en tilsvarende utvikling. De første tilfellene av ervervede ekstenderte spektrum-betalaktamaser (ESBL) og karbapenemaser i kliniske isolater ble beskrevet kort tid etter at midlene ble tatt i bruk (11). På denne måten har fagfeltet forutsigbart bølget frem og tilbake der nye generasjoner betalaktamantibiotika har selektert frem nye betalaktamaser med stadig bredere substratprofil.

Det er i dag beskrevet flere hundre ulike betalaktamaser (12, 13) og noen av disse er i stand til å inaktivere alle typer betalaktamantibiotika. De aller fleste variantene er funnet i gramnegative stavbakterier (5, 10, 14). Bruk av betalaktamaser har over tid selektert frem betalaktamaser og bakterier som hyperproduserer sin kromosomale betalaktamase, har ervervet plasmidmedierte betalaktamaser og/eller har muterte betalaktamaser med utvidet substratspektrum. Det er biologiske årsaker til at overførbare betalaktamaser og diversifisering av dem særlig ses hos gramnegative bakterier. Betalaktamaser hos grampositive bakterier påvises hovedsakelig ekstracellulært og beskytter dermed hele bakteriepopulasjonen. Dette gir ingen individuelle fordeler for den enkelte bakteriecelle. Hos gramnegative bakterier vil betalaktamaser hovedsakelig finnes i det periplasmatiske rom. På denne måten beskytter betalaktamasen enkeltceller fremfor hele populasjonen. Hvis det oppstår mutasjoner som medfører økt produksjon eller en ny og forbedret variant av betalaktamasen, vil derfor den individuelle bakteriecellen få en fordel som den kan selekteres for. Betalaktamaser har også en rolle i celleveggs-

metabolismen, og en negativ seleksjon av ulike betalaktamaser i grampositive bakterier kan ikke utelukkes (11).

### Ekstendert spektrum-betalaktamaser

Ekstendert spektrum-betalaktamaser er enzymer som har utvidet evne til å hydrolysere betalaktamaser fra penicilliner og første- og annengenerasjons kefalosporiner til også å omfatte ekstendert spektrum-kefalosporiner. Disse enzymene hemmes per definisjon av tradisjonelle betalaktamaseinhibitorer (klavulansyre, tazobactam og sulbactam). Egenkapene inngår i den operasjonelle definisjonen og diagnostikken av Enterobacteriaceae, spesielt *K pneumoniae* og *E coli* (fig 3a). Enterobacteriaceae utgjorde 43% av registrerte bakteriemiisolater i Norge i 2006 (1).

Ekstendert spektrum-betalaktamaser ble første gang beskrevet i 1980-årene (10). De første av disse enzymene var mutanter av allerede eksisterende bredspektrede betalaktamaser (TEM-1, TEM-2 og SHV-1). De ble derfor opprinnelig kalt ekstendert bredspektrum-betalaktamaser. Mutasjonene i TEM og betalaktamasen SHV medførte endringer i enzymstrukturen, slik at de effektivt kunne inaktivere nye ekstendert spektrum-kefalosporiner samtidig som de beholdt evnen til å hydrolysere de gamle. De fikk derfor en seleksjonsfordel ved bruk av nye kefalosporiner som ble svært populære i 1980-årene. Stadig nye varianter av disse betalaktamasene er blitt beskrevet, og de var inntil for få år siden de dominerende ekstendert spektrum-betalaktamaser-typene over hele verden. Det er i dag beskrevet over 100 SHV- og 150 TEM-varianter (12).

De siste årene har det skjedd en interessant endring i epidemiologien til ekstendert

spektrum-betalaktamaser (3, 14). Den såkalte CTX-M (cefotaksimase-München) er nå den dominerende typen globalt, inkludert i Skandinavia (15–17). Det er økende forekomst av CTX-M-produserende *E coli* både innenfor og utenfor sykehus (18, 19). Slike stammer er ofte multiresistente, og man står igjen med få effektive behandlingsoalternativer. Infeksjonspanoramaet domineres av urinveisinfeksjoner, men også en økende andel systemiske *E coli*-isolater rapporteres som ekstendert spektrum-betalaktamaseproduserende. Det er rapportert vellykket behandling med mecillinam av enkelttilfeller av urinveisinfeksjoner forårsaket av ekstendert spektrum-betalaktamaseproduserende *E coli* (20). Ekstendert spektrum-betalaktamaseenzymer kan imidlertid ha svært ulike substratprofiler, og det er derfor nødvendig med større studier for å trekke noen generelle konklusjoner om effekten av mecillinam ved urinveisinfeksjoner forårsaket av ESBL-produserende Enterobacteriaceae.

Vi gjennomførte en nasjonal studie av denne typen Enterobacteriaceae i 2003–05 i samarbeid med norske mikrobiologiske laboratorier (15). Resultatene viste at Norge tok del i den globale spredningen av multiresistente CTX-M-produserende *E coli*. I 2004 ble det registrert et klonalt utbrudd av slike bakterier ved et norsk sykehus (21). Klinisk vurdering av de åtte berørte pasientene viste at infeksjonen hadde bidratt til for tidlig død hos tre pasienter, sannsynligvis på grunn av forsinket effektiv antibiotikaterapi. En større epidemi av CTX-M-produserende *K pneumoniae* har pågått ved Akademiska sjukhuset i Uppsala siden 2005 (22). Dette illustrerer behovet for aktsomhet for epidemiiske problemer også i vår del av verden.

Bakteriemier med ekstendert spektrum-

**Tabell 1** De vanligste grupper betalaktamantibiotika, deres antibakterielle spektrum og hvilke betalaktamaser som inaktiverer gruppen

Betalaktamgruppe	Generiske preparater	Antibakterielt spektrum	Inaktiveres av følgende betalaktamaser
Smalspektrede penicilliner	Penicillin G Penicillin V	Grampositive bakterier	Penicillinaser, ESBL <sup>1</sup> , AmpC og karbapenemaser
Bredspektrede penicilliner	Ampicillin Amoksisillin Piperacillin	Grampositiv + begrenset gram-negativt repertoar	Penicillinaser, ESBL <sup>1</sup> , AmpC og karbapenemaser
Førstegenerasjons kefalosporiner	Cefalotin Cefaleksin	Grampositiv + begrenset gram-negativt repertoar	AmpC, ESBL <sup>1</sup> og karbapenemaser
Annengenerasjons kefalosporiner	Cefuroksim Cefoksitin	Grampositiv + utvidet gramnegativt repertoar	AmpC, ESBL <sup>1</sup> og karbapenemaser
Tredjegenerasjons kefalosporiner	Cefotaksim Ceftazidim Ceftriakson	Bredspektret gram-positiv (unntak ceftazidim) og negativ antimikrobiell aktivitet	AmpC, ESBL <sup>1</sup> og karbapenemaser
Fjerdegenerasjons kefalosporiner	Cefepim Cefpirom	Bredspektret gram-positiv og negativ antimikrobiell aktivitet	ESBL <sup>1</sup> og karbapenemaser
Monobaktamer	Aztreonam	Virker kun på gramnegative bakterier	AmpC, ESBL <sup>1</sup> og karbapenemaser
Karbapenemer	Imipenem Meropenem Ertapenem	Bredspektret gram-positiv og negativ antimikrobiell aktivitet	Karbapenemaser

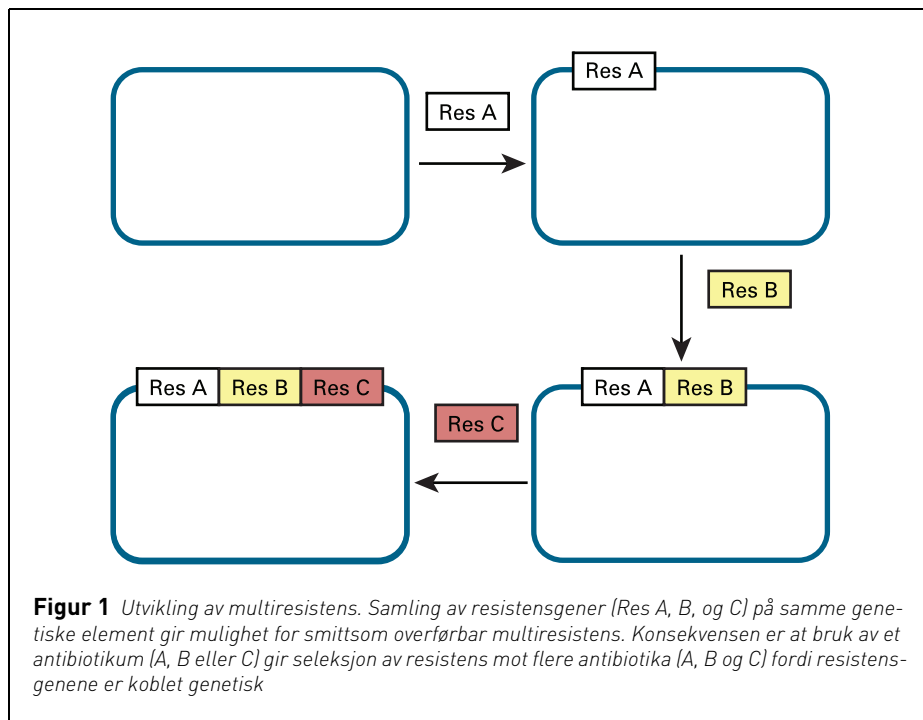
<sup>1</sup> ESBL = ekstendert spektrum-betalaktamaser

betalaktamaseproduserende Enterobacteriaceae er assosiert med økt sykkelighet og dødelighet, forlenget sykehusopphold og økte kostnader (23). Internasjonale molekylære studier av CTX-M-produserende E coli viser genetisk nært beslektede bakterievarianter (kloner) som har stor evne til spredning og kolonisering innenfor og utenfor sykehus (24). Videre vet vi at pasienter med infeksjoner forårsaket av denne bakterietypen og deres husstandsmedlemmer ofte er kolonisert med de samme bakteriestammene i sin tarmflora (25, 26). Påvisning av eksternt spektrum-betalaktamaseproduserende Enterobacteriaceae vil derfor medføre klassiske smitteverntiltak under institusjonsopphold (26). Det er også nødvendig å begrense bruken av selekterende og ineffektiv antimikrobiell terapi. Siden tarmkolonisering er en anerkjent risikofaktor for urinveisinfeksjoner og bakteriemier forårsaket av CTX-M-produserende E coli vil konsentrasjonen av antibiotika i tarm sannsynligvis være særlig viktig. Bruk av parenterale aminoglykosider gir sjelden tarmkonsentrasjoner av selektiv betydning, og det kan derfor være fordelaktig å bruke slik behandling sett i lys av lokale resistensforhold (26). Vi har mangelfulle kunnskaper om varigheten og omfanget av bærerskap av eksternt spektrum-betalaktamase, smittefaren det representerer og eventuell oppfølging av den enkelte bærer. Man bør derfor være tilbakeholden med å innføre individrettede restriksjoner på grunn av bærerskap av nye, om enn klinisk viktige, antibiotikaresistente bakterier.

### AmpC-betalaktamaser

De fleste Enterobacteriaceae utenom Klebsiella og Salmonella har iboende kromosomale AmpC-betalaktamaser. Uttrykket av disse genene er nøye regulert, men hyperproduserende mutanter kan selekteres frem under behandling med nyere eksternt spektrum-kefalosporiner (4). Man anbefaler derfor ikke bruk av tredjegenasjons kefalosporiner som monoterapi ved systemiske infeksjoner forårsaket av Enterobacter spp., Serratia spp., Citrobacter freundii eller Morganella morganii. AmpC-hyperproduserende mutanter uttrykker resistens mot alle betalaktamer med unntak av karbapenemer og fjerdegenasjons kefalosporiner (cefepim, cefpirom). I motsetning til eksternt spektrum-betalaktamaser medierer AmpC også resistens mot cefamyciner (cefoksitin), og AmpC-enzymet hemmes ikke av klavulansyre eller andre tradisjonelle betalaktamaseinhibitorer. I diagnostisk sammenheng benytter man seg av at AmpC hemmes av bor-syre og kloksacillin (27, 28) (fig 3b).

Mange ulike kromosomale ampC-gener er blitt mobilisert og overført til plasmid (29). Plasmidmedierte ampC er unndratt normal regulering av genuttrykk, og man finner derfor hyperproduksjon av AmpC-enzymene. Fenotypisk vil plasmidmediert AmpC vanligvis ikke kunne skilles fra hy-



perproduksjon av kromosomal AmpC (27, 28). Dette er særlig et diagnostisk problem hos E coli. Plasmidmedierte ampC vil imidlertid ofte være koblet til andre resistensgener på samme plasmid, og bakteriestammen kan derfor forventes å være resistente mot andre klinisk viktige antibiotika. Undersøkelse av et nasjonalt E coli-materiale innsamlet ved Kompetansesenteret for påvisning av antibiotikaresistens (K-Res) 2003–07 viste at multiresistens kombinert med høye MIC-verdier mot eksternt spektrum-kefalosporiner var assosiert med plasmidmediert AmpC fremfor hyperproduksjon av den kromosomale AmpC (30).

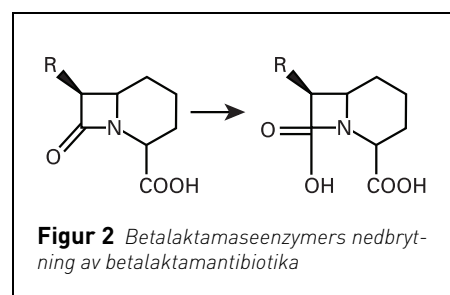
Det har sykehushygienisk betydning å skille mellom kromosomal og plasmidmediert AmpC-hyperproduksjon hos E coli. Det har vært beskrevet flere utbrudd forårsaket av Enterobacteriaceae med plasmidmediert AmpC (31). Det må derfor antas at slike stammer har et epidemisk spredningspotensial på linje med eksternt spektrum-betalaktamaseproduserende Enterobacteriaceae og bør utløse tilsvarende smitteverntiltak.

### Karbapenemaser

Overførbare karbapenemaser har de siste årene fått stor oppmerksomhet internasjonalt. Dette skyldes epidemiske trekk ved utviklingen og terapeutiske konsekvenser. Mange karbapenemaser inaktiverer alle betalaktamgrupper. Karbapenemasegenene finnes ofte på mobile genetiske elementer sammen med resistensgener mot andre klinisk viktige antibiotika (2, 5). Ved påvisning av klinisk relevante karbapenemaseproduserende bakterier må man derfor sette i verk klassiske smitteverntiltak som beskrevet for andre særlig bredspektrede betalaktamaser

(26). Vi omtaler her de tre vanligst forekommende gruppene av overførbare karbapenemaser: metallobetalaktamaser (MBL), oxacillinaser (OXA), og Klebsiella pneumoniae-karbapenemase (KPC)

Metallobetalaktamaseenzymet nøytraliserer alle betalaktamer unntatt monobaktamer (aztreonam). Den første overførbare metallobetalaktamase (imipenemase, IMP-1) ble beskrevet i 1991 hos et klinisk P aeruginosa-isolat (32). Siden er det påvist flere typer: VIM, GIM, SPM og SIM (2, 5). Enzymene benevnes metallobetalaktamaser fordi de er avhengige av sinkioner. Dette utnyttes diagnostisk ved at metallobetalaktamaseaktivitet kan hemmes med tilsetning av kjemiske stoffer som binder sink (fig 3c). De hemmes ikke av tradisjonelle betalaktamaseinhibitorer. Overførbare metallobetalaktamaser har størst utbredelse i P aeruginosa, som er iboende resistent mot en rekke andre antimikrobielle midler. Genene som koder for metallobetalaktamaser er vanligvis lokalisert på integroner sammen med andre resistensgener, og ervervelse av metallobetalaktamaser gjør derfor P aeruginosa resistent mot nesten alle aktuelle antimikrobielle midler. I mange tilfeller er de kun følsomme in vitro for colistin alene eller i eksperimentelle kombinasjoner



med andre antibiotika (6). Slike stammer ble påvist blant de første norske kliniske metallobetalaktamaseproduserende *P aeruginosa*-isolatene (7–9).

De senere år har mobile metallobetalaktamaser i økende grad blitt funnet i vanlig forekommende gramnegative stavbakterier som *E coli* og *K pneumoniae* (2, 33). De første norske tilfellene av metallobetalaktamaseproduserende *K pneumoniae* ble påvist i 2007 (9). Erfaringer fra sykehus i Hellas med endemisk forekomst av karbapenemresistente *K pneumoniae* tilsier et epidemisk spredningspotensial. Fenotypisk påvisning av produksjon i Enterobacteriaceae kan være utfordrende fordi de ofte uttrykker lavgradig karbapenemresistens i laboratoriet. Nedsatt følsomhet for karbapenemer hos Enterobacteriaceae er svært sjelden og derfor en indikasjon for videre undersøkelse ved referanselaboratorium.

Oxacillinaser er en stor og heterogen gruppe betalaktamaser der noen medierer karbapenemaseaktivitet som inaktiverer alle klinisk viktige betalaktamer (4, 5). Som klinisk problem er disse oftest assosiert med kliniske isolater av *A baumannii* (34). *A baumannii* har en rekke iboende resistensmekanismer, inkludert kromosomale gener (*OXA-51/69*) som koder for oxacillinaser med karbapene-

maseaktivitet. *OXA-51/69*-genene er normalt lavgradig uttrykt, men genetiske endringer kan føre til hyperproduksjon. I tillegg er *A baumannii* notorisk kjent for lett å erverve resistens gjennom genetiske endringer (fig 3d). Påvisningen av et mobilt genetisk element med 45 ulike resistensgener i en fransk epidemisk *A baumannii*-klon illustrerer dette fenomenet (35). Molekylære epidemiologiske studier av karbapenemresistente *A baumannii* i Europa har vist epidemiske kloner med ervervede oxacillinasekarbapenemaser og økt potensial for spredning og kolonisering (36). Det var kanskje en slik stamme som forårsaket infeksjonsutbruddet blant fire pasienter ved Brannskadeavdelingen på Haukeland Universitetssykehus i slutten av 1990-årene (37). Foreløpig er det ingen gode fenotypiske metoder for påvisning av oxacillinasekarbapenemaser. Kompetansesenteret for påvisning av antibiotikaresistens (K-Res) har et pågående forskningsprosjekt for karakterisering av multiresistente *A baumannii* og tar imot slike stammer for nærmere undersøkelse.

*K pneumoniae*-karbapenemaser (KPC) ble første gang beskrevet i 2001 i et klinisk *K pneumoniae*-isolat fra USA (38). De er plasmidmedierte og er senere også blitt påvist i andre Enterobacteriaceae og i *P aeruginosa* (5). KPC-produserende *K pneumo-*

niae ble initialt observert i USA, men har de senere år også forårsaket større utbrudd på sykehus i Israel og Hellas (5, 32, 39). Karbapenemresistens ble rapportert hos 32 % av *K pneumoniae*-blodkulturisolater fra Hellas i 2006 og synes assosiert med høy forekomst av både VIM-MBL og KPC (32, 39). I Norge er det nylig bekreftet tre tilfeller av KPC-produserende *K pneumoniae*. Minst ett av isolatene ble sannsynligvis ervervet i forbindelse med sykehusopphold i Hellas (Kompetansesenteret for påvisning av antibiotikaresistens, upubliserte data). Slike stammer er ikke uventet multiresistente. Resistensbestemmelse av de norske isolatene viste kun følsomhet for henholdsvis ett og to antimikrobielle midler. Mistanke om *K pneumoniae*-karbapenemaseproduserende Enterobacteriaceae forsterkes ved nedsatt følsomhet for karbapenemer kombinert med multiresistens. Endelig verifisering utføres ved referanselaboratorium. For oppdatert informasjon om mikrobiologisk diagnostikk av særlig bredspektrede betalaktamaser henvises til hjemmesiden til Arbeidsgruppen for antibiotikasjøsørsmål og Kompetansesenteret for påvisning av antibiotikaresistens som i samarbeid har et nasjonalt fagansvar på dette området (40).

### Avslutning

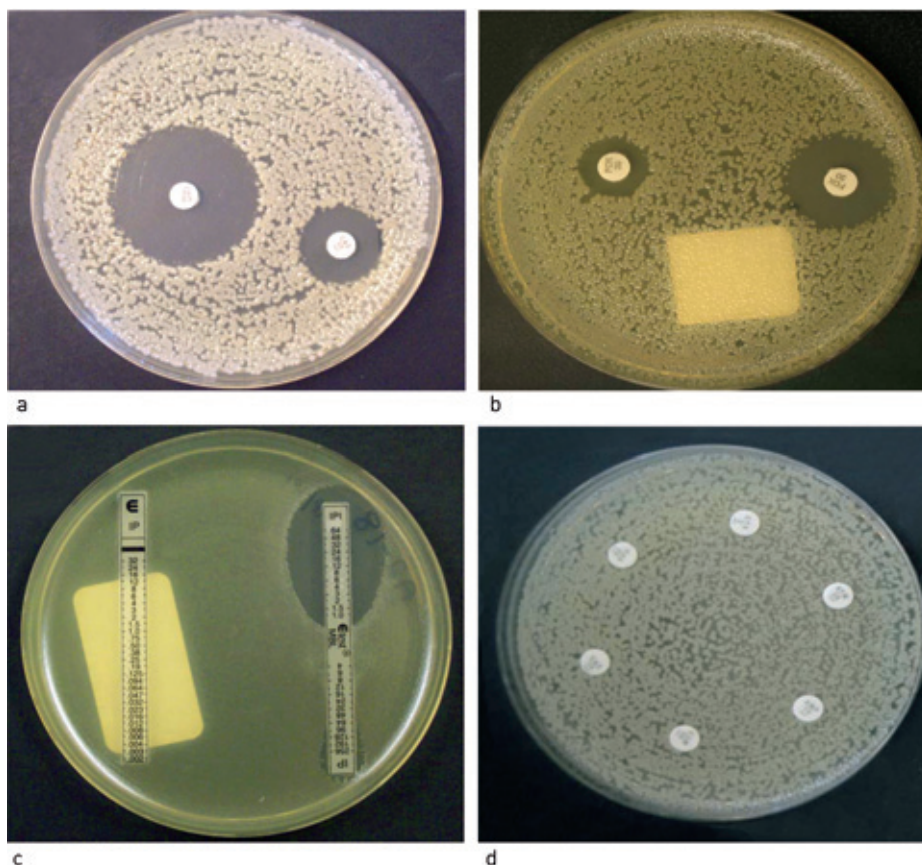
Antibiotikaresistens forstås som en konkurranse mellom bakterienes plastisitet og utviklingen av nye antimikrobielle midler. En særlig utfordring de nærmeste årene synes å være knyttet til gramnegative stavbakterier der vi dag ikke kan forvente nye effektive antimikrobielle midler mot multiresistente stammer. Den globale økningen i forekomst av bakterier med overførbare resistenszymer med genetisk koblet multiresistens er derfor bekymringsfull. Utviklingen ser videre ut til å være assosiert med spesifikke kloner av *E coli*, *K pneumoniae*, *A baumannii* og *P aeruginosa*, med økt potensial for spredning og kolonisering. Det er viktig at norske helsearbeidere er oppmerksomme på denne utviklingen. Til nå har slike bakteriestammer hovedsaklig vært et importfenomen i Norge, men historien har vist at dette kan endre seg. Riktig antibiotikabruk, rask mikrobiologisk diagnostikk og målrettede smitteverntiltak vil være avgjørende for å begrense resistensproblemene på norske helseinstitusjoner.

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

### Litteratur

1. NORM/NORM-VET 2006. Usage of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in Norway. [www.vetinst.no/nor/Forskning/Rapporter/Norm-Norm-Vet-rapporten](http://www.vetinst.no/nor/Forskning/Rapporter/Norm-Norm-Vet-rapporten) [28.8.2008].
2. Walsh TR, Toleman MA, Poiret L et al. Metallo-beta-lactamases: the quiet before the storm? *Clin Microbiol Rev* 2005; 18: 306–25.
3. Canton R, Coque TM. The CTX-M beta-lactamase pandemic. *Curr Opin Microbiol* 2006; 9: 466–75.

>>>



**Figur 3** a) Påvisning av ekstendert spektrum-betalaktamaseproduserende *Escherichia coli* der veksthemmningssonen for ceftazidim økes signifikant ( $\geq 5$ mm) ved tilsetning av klavulansyre. b) Påvisning av forhøyet AmpC-produksjon hos *E coli* der veksthemmningssonen for cefoksitin økes signifikant ( $\geq 5$ mm) ved tilsetning av borsyre. c) Påvisning av metallobetalaktamaseproduserende *P aeruginosa* der resistens for imipenem reverseres av tilsetning av etyldiamintetraeddiksyre (EDTA). d) Multiresistent *A baumannii* der bakterien vokser nærmest uavhengig av hvilket antibiotikum man tilsetter

4. Livermore D, Woodford N. The beta-lactamase threat in Enterobacteriaceae, Pseudomonas and Acinetobacter. *Trends Microbiol* 2006; 14: 2974–6.
5. Queenan AM, Bush K. Carbapenemases: the versatile beta-lactamases. *Clin Microbiol Rev* 2007; 20: 440–58.
6. Zavascki AP, Goldani LZ, Nation RL. Polymyxin B for the treatment of multidrug-resistant pathogens: a critical review. *J Antimicrob Chemother* 2007; 60: 1206–15.
7. Samuelsen Ø, Buarø L, Giske CG et al. Evaluation of phenotypic tests for the detection of metallo-beta-lactamase-producing Pseudomonas aeruginosa in a low prevalence country. *J Antimicrob Chemother* 2008; 61: 827–30.
8. Samuelsen Ø, Toleman MA, Hermansen NO et al. The first metallo-beta-lactamase producing clinical isolate of Pseudomonas aeruginosa in Norway. Abstract 17<sup>th</sup> European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. München: ECCMID, 2007.
9. Samuelsen Ø, Buarø L, Aasnæs B et al. The emergence of metallo-beta-lactamase producing P. aeruginosa and Klebsiella pneumoniae in Scandinavia. Abstract 18<sup>th</sup> European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Barcelona: ECCMID, 2008.
10. Bradford PA. Extended-spectrum beta-lactamases in the 21st century: characterization, epidemiology, and detection of this important resistance threat. *Clin Microbiol Rev* 2001; 14: 933–51.
11. Livermore D. Beta-lactamase mediated resistance and opportunities for its control. *J Antimicrob Chemother* 1998; 41 (suppl D): 25–41.
12. Lahey clinic. [www.lahey.org/studies](http://www.lahey.org/studies) [28.8.2008].
13. OXY,OKP, LEN beta-lactamase protein variation home page. [www.pasteur.fr/recherche/genopole/PF8/betalact\\_en.html](http://www.pasteur.fr/recherche/genopole/PF8/betalact_en.html) [28.8.2008].
14. Livermore D. Defining an extended-spectrum beta-lactamase. *Clin Microbiol Infect* 2008; 14 (suppl 1): 3–10.
15. Tofteland S, Haldorsen B, Dahl KH et al. Effects of phenotype and genotype on methods for detection of extended-spectrum-beta-lactamase-producing clinical isolates of Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae in Norway. *J Clin Microbiol* 2007; 45: 199–205.
16. Nyberg SD, Osterblad M, Hakanen J et al. Detection and molecular genetics of extended-spectrum beta-lactamases among cefuroxime-resistant Escherichia coli and Klebsiella spp. isolates from Finland, 2002–2004. *Scand J Infect Dis* 2007; 39: 417–24.
17. Fang H, Ataker F, Hedin G et al. Molecular epidemiology of extended-spectrum beta-lactamases among Escherichia coli isolates collected in a Swedish Hospital and its associated health care facilities from 2001 to 2006. *J Clin Microbiol* 2008; 46: 707–12.
18. Oteo J, Navarro C, Cercenado E et al. Spread of Escherichia coli strains with high-level cefotaxime and ceftazidime resistance between the community, long-term care facilities, and hospital institutions. *J Clin Microbiol* 2006; 44: 2359–66.
19. Livermore DM, Canton R, Gniadkowski M et al. CTX-M: changing the face of ESBLs in Europe. *J Antimicrob Chemother* 2007; 59: 165–74.
20. Nicolle LE, Mulvey MR. Successful treatment of CTX-M ESBL producing Escherichia coli relapsing pyelonephritis with long term pivmecillinam. *Scand J Infect Dis* 2007; 39: 748–9.
21. Naseer U, Natås OB, Haldorsen BC et al. Nosocomial outbreak of CTX-M-15-producing E. coli in Norway. *APMIS* 2007; 115: 120–6.
22. Sørderholm T, Struwe J. Extended spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae: the first six months of notifications according to the Swedish communicable disease act. *Eurosurveillance* 2007; 12: E071018.1
23. Schwaber MJ, Navon-Venezia S, Kaye KS et al. Clinical and economic impact of bacteremia with extended- spectrum-beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: 1257–62.
24. Coque TM, Novaia A, Carattoli A et al. Dissemination of clonally related Escherichia coli strains expressing extended-spectrum beta-lactamase CTX-M-15. *Emerg Infect Dis* 2008; 14: 195–200.
25. Valverde A, Coque TM, Sanchez-Moreno MP et al. Dramatic increase in prevalence of fecal carriage of extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae during nonoutbreak situations in Spain. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 4769–75.
26. Warren RE, Harvey G, Carr R et al. Control of infections due to extended-spectrum beta-lactamase-producing organisms in hospitals and the community. *Clin Microbiol Infect* 2008; 14 (suppl 1): 124–33.
27. Jacoby GA, Walsh KE, Walker VJ. Identification of extended-spectrum, AmpC, and carbapenem-hydrolyzing beta-lactamases in Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae by disk tests. *J Clin Microbiol* 2006; 44: 1971–6.
28. Giske CG, Haldorsen B, Lundblad EW et al. Phenotypic detection of AmpC: Comparison of Etest AmpC strips and disk synergy assays with cloxacillin, boronic acid and EDTA. Abstract 17<sup>th</sup> European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. München: ECCMID, 2007.
29. Philippon A, Arlet G, Jacoby GA. Plasmid-determined AmpC-type beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 1–11.
30. Haldorsen B, Aasnæs B, Dahl KH et al. the AmpC phenotype in Norwegian clinical isolates of Escherichia coli is associated with an acquired ISEcp1-like ampC element or hyperproduction of the endogenous AmpC. *J Antimicrob Chemother* 2008; 62: 694–702.
31. Li Y, Li Q, Du Y et al. Prevalence of plasmid-mediated AmpC beta-lactamase in a Chinese University Hospital from 2003 to 2005: first report of CMY-2 AmpC beta-lactamase resistance in China. *J Clin Microbiol* 2008; 46: 1317–21.
32. Watanabe M, Iyobe S, Inoue M et al. Transferable imipenem resistance in Pseudomonas aeruginosa. *Antimicrob Agents Chemother* 1991; 35: 147–51.
33. The European Antimicrobial Resistance Surveillance System. EARS annual report 2006. [www.rivm.nl/earss](http://www.rivm.nl/earss) [28.8.2008].
34. Perez F, Hujer AM, Hujer KM et al. Global challenge of multidrug-resistant Acinetobacter baumannii. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51: 3471–84.
35. Fournier PE, Vallenet D, Barbe V et al. Comparative genomics of multidrug resistance in Acinetobacter baumannii. *PLoS Genet* 2006; 2: e7.
36. Coelho JM, Turton JF, Kaufmann ME et al. Occurrence of carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii clones at multiple hospitals in London and Southeast England. *J Clin Microbiol* 2006; 44: 3623–7.
37. Onarheim H, Høivik T, Harthug S et al. Utbrudd av multiresistent Acinetobacter baumannii infeksjon. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2000; 120: 1028–33.
38. Yigit H, Queenan AM, Anderson GJ et al. Novel carbapenem-hydrolyzing beta-lactamase, KPC-1, from a carbapenem-resistant strain of Klebsiella pneumoniae. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 1151–61.
39. Vourli S, Giakkoupi P, Polemis MZ et al. Study of the molecular epidemiology of metallo-beta-lactamase-producing Klebsiella pneumoniae in Greece. Abstract 18<sup>th</sup> European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Barcelona: ECCMID, 2008.
40. Universitetssykehuset Nord-Norge. Antibiotika og antibiotikaresistens. [www.antibiotikaresistens.no](http://www.antibiotikaresistens.no) [28.8.2008].

Manuskriptet ble mottatt 10.5. 2008 og godkjent 28.8. 2008. Medisinsk redaktør Åslaug Helland.