

Hvordan stoppe multiresistente bakterier?

Det skjer en bekymringsfull økning i forekomsten av multiresistente bakterier både i Norge og i andre land. Det er etablert retningslinjer som anbefaler at pasienter som overføres fra sykehus i land med kjent høy forekomst av multiresistente gramnegative stavbakterier screenes ved innleggelse i norske sykehus, men det mangler nasjonale anbefalinger for hvordan slik screening skal gjennomføres og hvordan pasientene skal følges opp.

Yngvar Tveten

yngvar.tveten@sthf.no
Seksjon for laboratoriemedisin
Sykehuset Telemark
3710 Skien
og
Medisinsk avdeling
Sykehuset Telemark

Marjut Anneli Sarjomaa

Medisinsk avdeling
Sykehuset Telemark

Dagfinn Skaare

Nils Grude
Mikrobiologisk avdeling
Sykehuset i Vestfold

Ørjan Samuelsen

Kompetansesenter for påvisning
av antibiotikaresistens
Avdeling for mikrobiologi og smittevern
Universitetssykehuset Nord-Norge

Forekomsten av multiresistente gramnegative stavbakterier øker både i Norge (1) og internasjonalt (2). Hovedårsaken til denne økningen er spredning av bakterier som produserer ekstendert spektrum-beta-laktamase (ESBL). Dette er bredspektrede betalaktamaser som, i tillegg til penicilliner, også bryter ned kefalosporiner, ev. også karbapenemer. Definisjoner finnes i e-ramme 1. ESBL-genene er ofte koblet til gener som koder for resistens mot andre viktige antimikrobielle midler (bl.a. kinoloner, aminoglykosider og trimetoprim-sulfa), og dermed begrenses behandlingsalternativene (3). Ytterligere problematisk blir dette fordi ESBL-genene ofte er lokalisert på mobile genetiske elementer (f.eks. plasmider og/eller transposoner), noe som muliggjør videre spredning både innenfor arten og mellom ulike arter (3). Nomenklaturen for betalaktamaser er komplisert. Det er nylig publisert et forslag til en forenklet klassifikasjon som kan benyttes klinisk (4).

Det ble i 2009 utgitt en anbefaling fra Folkehelseinstituttet som omhandler fore-

bygging, screening av risikopasienter og kontroll av spredning av multiresistente gramnegative stavbakterier, inkludert ESBL-produserende bakterier, i helseinstitusjoner (5). Man har særlig satt søkelys på ESBL-produserende *Escherichia coli* og *Klebsiella*-arter, *Pseudomonas aeruginosa* som er resistent mot minst tre antipseudomonasmidler og karbapenemresistente acinetobacterarter. Den økte forekomsten av disse mikrobenes har konsekvenser for valg av antibiotika både i og utenfor sykehus, for smittevern og for forebygging.

Epidemiologisk situasjon

I Norge har vi til nå hatt en gunstig resistenssituasjon, selv om data fra NORM (1) viser at ESBL-forekomsten øker gradvis. I 2009 ble det rapportert henholdsvis 2,5 % og 2,6 % ESBL-produserende *E coli* og *K pneumoniae* i blodkultur. Også ved de enkelte mikrobiologiske avdelingene har man observert økning i antall ESBL-produserende isolater. Eksempelvis har man ved Mikrobiologisk avdeling ved Sykehuset i Vestfold observert en økning av antall pasienter med påvist ESBL_A-produserende *E coli* fra ti til 112 per år fra 2005 til 2010, de aller fleste funn isolert fra urin.

Naseer og medarbeidere (6) har vist at Norge er berørt av den globale spredningen av multiresistente kloner innenfor gruppen av ESBL_A (CTX-M-15)-produserende *E coli*. Det er også publisert en rapport om et nosokomialt utbrudd i Stavanger (7) med ESBL_A (CTX-M-15)-produserende *E coli* som involverte åtte pasienter, hvorav tre døde, trolig fordi de fikk forsinket adekvat antibiotikabehandling. Nyfødtavdelingen ved samme sykehus har det siste året hatt et nytt utbrudd med en ESBL_A (CTX-M-15)-produserende *K pneumoniae*-stamme – i alt 58 smittede (8).

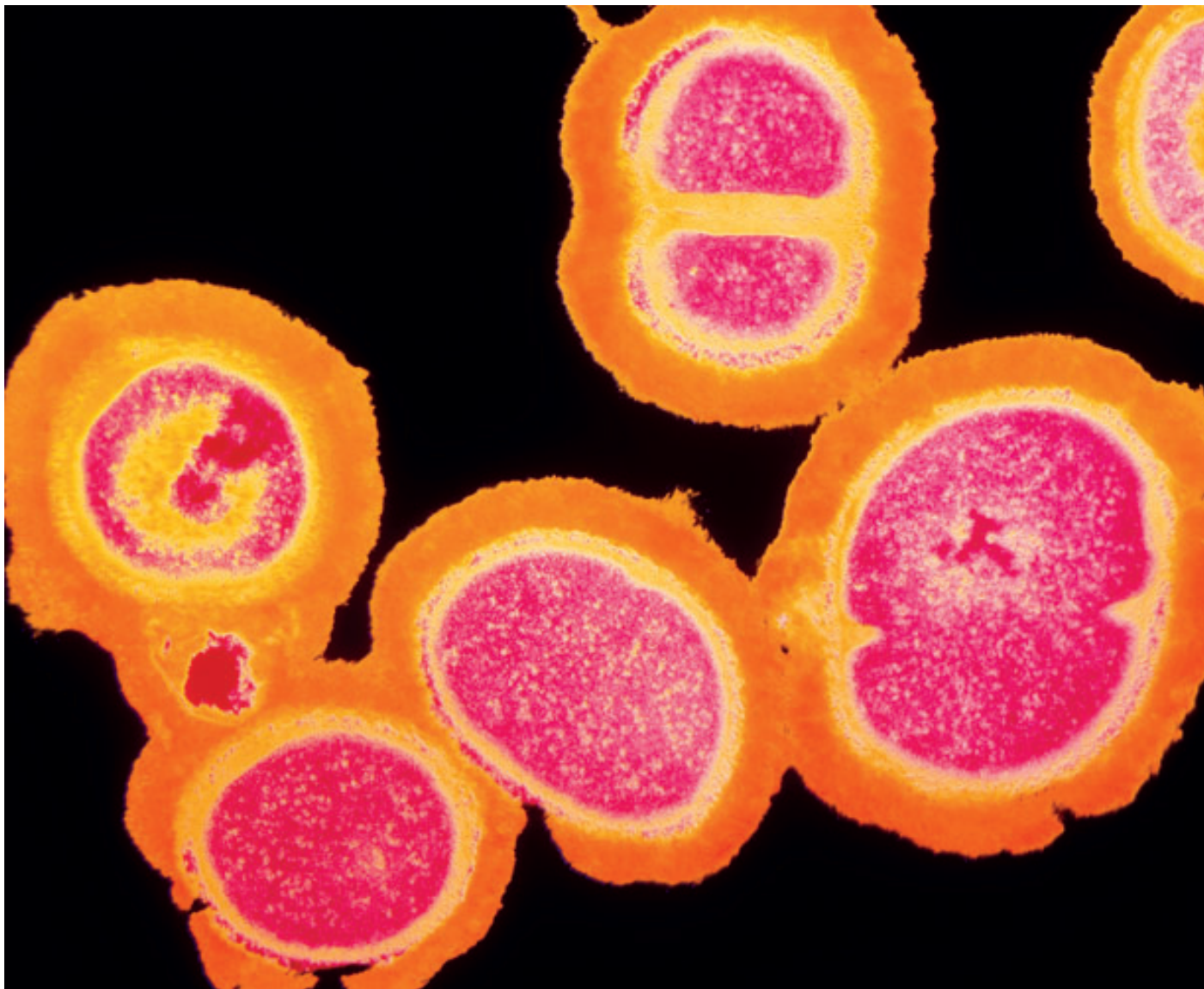
Internasjonalt er det stor oppmerksomhet omkring og bekymring over spredning av bakterier med ESBL_{CARBA}-enzym, som bryter ned alle betalaktamer, inkludert karbapenemer. I flere land (f.eks. Hellas, Israel, India og USA) har spredning av

ESBL_{CARBA}-produserende bakterier fått store helsemessige konsekvenser. Det første *P aeruginosa*-isolatet med produksjon av et ESBL_{CARBA}-enzym (MBL) i Norge ble påvist ved Ullevål universitetssykehus høsten 2006 hos en pasient som hadde vært langvarig hospitalisert i Ghana (9). Senere er det påvist ytterligere seks importerte tilsvarende isolater ved ulike sykehus i Norge, men det er ikke beskrevet utbrudd (9).

ESBL_{CARBA} (KPC)-produserende *K pneumoniae* er også påvist både i Norge, Sverige og Danmark (10). I Norge har flere av isolatene vært importert med pasienter fra Hellas. Bekymringsfullt har man nå sett nosokomial spredning av disse stammene ved to norske sykehus. Ved det ene er stammen blitt identifisert seks ganger over en periode på ca. 17 måneder, noe som kan tyde på at disse stammene kan overleve i sykehusmiljøer over lange tidsperioder og at stammen har epidemisk potensial (10).

To isolater, henholdsvis *E coli* og *K pneumoniae*, med ESBL_{CARBA}-enzymet NDM-1 er til nå blitt påvist i Norge (11). Begge isolater er importert fra India. I Storbritannia har helsemyndighetene (National Health Protection Agency) gitt ut en egen resistensadvarsel, da de har observert en urovekkende stor økning av NDM-1 i flere bakteriearter. Dette er nærmere omtalt i en nyere artikkel av Kumarasamy og medarbeidere (12). Her påpekes det at NDM-1-enzymet ikke er uvanlig i India og at overføring til britiske pasienter har skjedd etter gjennomgått elektiv plastisk kirurgi. I artikkelen anbefales det at alle som har gjennomgått kirurgiske prosedyrer i India skal screenes for multiresistente bakterier før innleggelse i sykehus i hjemlandet (12).

Allerede i 2000 ble det beskrevet et utbrudd med en multiresistent *A baumannii*-stamme ved brannskadeavdelingen ved Haukeland universitetssykehus (13). Den ble importert fra Spania med en brannskadet pasient. Fordi stammen ble overført til flere andre pasienter, måtte avdelingen stenge. Det er ikke uvanlig å påvise multiresistente *A baumannii*-stammer i Norge



Tykkvegget multiresistent bakterie. Illustrasjonsfoto Sciencephoto/SCANPIX

i dag, men det er ikke rapportert ytterligere utbrudd. Blant innsendte stammer til K-res er ESBL_{CARBA} (OXA-karbapenemaser) blitt identifisert hos 11 *A. baumannii*-isolater i perioden 2004–09. Av disse er det sju isolater fra 2009, og alle 11 er assosiert med import av kjente internasjonale kloner (14).

Håndtering ved norske mikrobiologiske laboratorier

Ved norske laboratorier legges det mye ressurser i påvisning av de ulike resistensmekanismene som her er omtalt. Det er svært viktig at man ved mikrobiologiske laboratorier er oppdatert på hvilke fenotypiske trekk som kan gi mistanke om tilstedeværelse av ESBL-enzym, da disse ofte kan være vanskelig å oppdage i en rutinepreget hverdag. Eksisterende referansefunksjoner bør benyttes for å verifisere usikre funn. Det foregår for tiden et utstrakt samarbeid i Europa om standardisering av resistensbestemmelse og tolking av funn (www.eucast.org). I Norge

arrangerer Arbeidsgruppen for Antibiotika-spørsmål (AFA, www.unn.no/afa) kurs både for leger og bioingeniører i teori og praktisk gjennomføring av resistensbestemmelse. AFA utgir også retningslinjer for tolking av resistensbestemmelse, metoder for påvisning av spesielle resistensmekanismer og anbefalinger om resistenspaneler i samarbeid med nordiske kolleger gjennom den fellesnordiske metodegruppen NordicAST og K-res.

Hygienetiltak i sykehus

Veilederen fra Folkehelseinstituttet angir at pasienter som overføres fra sykehus i land med kjent høy forekomst av multiresistente gramnegative stavbakterier bør screenes ved innleggelse i norske sykehus. Denne anbefalingen forsterkes etter artikkelen i *The Lancet* (12). Det mangler imidlertid nasjonale anbefalinger om hvilke metoder som skal benyttes ved slik screening. Vi mener at det bør prioriteres utarbeiding av en slik anbefaling for norske mikrobiologiske laboratorier.

Etter vår mening må det være viktig for sykehusene at infeksjonsforebyggende standardtiltak blir fulgt i all pasientbehandling. Slike tiltak reduserer risikoen for overføring av sykdomsfremkallende mikrober også fra ukjente kilder og danner basis for isolering i de tilfeller hvor spesifikke isoleringstiltak må iverksettes. Man må forutsette at de «vanlige» tiltakene skal være tilstrekkelige for å forhindre videre spredning i en sykehusavdeling.

Påvises det multiresistente stammer hos flere pasienter, må det imidlertid vurderes å screene andre pasienter som er innlagt ved samme sengepost. Spesielt bør dette vurderes i intensivavdelinger med høyt forbruk av bredspektrede antibiotika. Det er foreløpig ikke dokumentert at screening av personalet bør gjennomføres – til nå er det ikke publisert arbeider som har vist at tarmbærerskap hos ansatte i helseinstitusjon har vært årsak til utbrudd. Det finnes heller ikke etablerte anbefalinger for antibiotikaregimer til sanering av bærerskap.

Ramme 2

Tiltak mot spredning av multiresistente bakterier

- Det anbefales screening av pasienter som overføres fra sykehus i land med høy forekomst av multiresistente gramnegative bakterier
- Det må gis anbefalinger om hvilke metoder som kan benyttes til en slik screeningundersøkelse
- Anbefalinger om videre håndtering av slike pasienter i primærhelsetjenesten og ved reinnleggelse i sykehus må utarbeides
- Meldeplikt for karbapenemaseproduserende gramnegative stavbakterier må innføres

Terapivalg

Terapivalg i sykehus må gjøres i samarbeid mellom infeksjonsmedisiner og mikrobiologisk avdeling. Ved utbredt multiresistens kan det være nødvendig å resistensteste mot midler som ikke er med i de ordinære resistenspanelene, og i noen tilfeller vil man måtte basere tolkingen på artsuavhengige brytningspunkter beregnet på grunnlag av farmakokinetiske og farmakodynamiske data.

Oppfølging i primærhelsetjenesten

Etter utskrivning fra sykehus må de som har fått påvist infeksjon eller bærerskap med multiresistente bakterier, kontrolleres og følges opp av fastlegen. Dette kan innebære faglige og praktiske utfordringer som allmennlegene må være forberedt på og skolert i. Blant annet forutsettes kjennskap til resistensforhold av særlig stor betydning samt den nomenklatur som er i vanlig bruk. Den største gruppen utenfor sykehus utgjøres av pasienter med påviste ESBL_A-isolater i urin. Mange av disse er innlagt i sykehjem. En stor utfordring er at mange vil være bærere i tarmen i mange måneder – med de hygieniske utfordringer dette skaper, spesielt hos institusjonspasienter.

Det finnes i dag ikke retningslinjer for hvordan slike pasienter skal håndteres ved reinnleggelse i sykehus. Det må derfor forutsettes et etablert og godt samarbeid mellom fastlege og behandlende lege i sykehus samt sykehusets og kommunens smittevernlege. Oppfølging av pasienter med multiresistente mikrober er ressurskrevende, men må gis høy prioritet dersom en rask økning i utbredelse skal unngås.

Konklusjon

Bakterier med multiresistens og overførbare bredspektrede betalaktamaser øker i forekomst over hele verden og blir også påvist i Norge. Vi har til nå hatt få utbrudd, noe som kan skyldes fornuftig antibiotikabruk og gode sykehushygieniske rutiner. Det er viktig at de mikrobiologiske laboratoriene fortsatt legger vekt på rask besvarelse ved påvisning av multiresistente mikrober, med gode veiledningskommentarer.

Våre forslag til tiltak mot spredning av multiresistente bakterier finnes i ramme 2. Ut fra erfaringen så langt støtter vi anbefalingen fra Folkehelseinstituttet om å screene «pasienter som overflyttes fra sykehus i utlandet med kjent høy forekomst eller fra sykehus med pågående utbrudd» med multiresistente gramnegative stavbakterier inkludert ESBL-produserende bakterier. Ved påvist multiresistens eller overførbare betalaktamresistens har et mikrobiologisk laboratorium ansvar for å gjøre behandlende lege oppmerksom på at sykehushygieniske tiltak bør iverksettes.

Det anbefales at det utarbeides nasjonale metodeanbefalinger som beskriver praktisk gjennomføring av screening for multiresistente gramnegative stavbakterier og håndtering av smittede over tid både hos primærlege og ved gjentatte innleggelser i sykehus. Meldeplikt for særskilte ESBL-problembakterier, f.eks. ESBL_{CARBA}-produserende enterobakterier og *P. aeruginosa*, bør innføres.

e-ramme 1 finnes kun i Tidsskriftets nettutgave

Litteratur

1. NORM/NORM-VET 2009. Usage of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in Norway. Tromsø/Oslo: NORM, 2010.
2. European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). www.ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/EARS-Net/Pages/index.aspx [4.12.2010].
3. Sundsfjord A, Simonsen GS, Haldorsen B et al. Bredspektrede betalaktamaser hos gramnegative stavbakterier. Tidsskr Nor Lægeforen 2008; 128: 2741–5.
4. Giske CG, Sundsfjord A, Kahlmeter G et al. Redefining extended-spectrum betalactamases: balancing science and clinical need. J Antimicrob Chemother 2009; 63: 1–4.
5. Forebygging og kontroll av spredning av multiresistente gramnegative stavbakterier og ESBL-holdige bakterier i helseinstitusjoner. www.fhi.no/dav/d9ff018cea.pdf [4.12.2010].
6. Naseer U, Haldorsen BC, Tofteland S et al. Molecular characterization of CTX-M-15-producing clinical isolates of *Escherichia coli* reveals the spread of multidrug-resistant ST131 [O24H: 4] and ST964 [O102: H6] strains in Norway. APMIS 2009; 117: 526–36.
7. Naseer U, Natås OB, Haldorsen B et al. Nosocomial outbreak of CTX-M-15-producing *E. coli* in Norway. APMIS 2007; 115: 120–6.
8. Löhr IH, Rettedal S, Øymar K et al. Characterization of CTX-M-15-producing *Klebsiella pneumoniae* associated with an outbreak in a neonatal

intensive care unit. A follow-up study shows long-term faecal colonization and transmission to family members. Abstrakt 0401. Wien: European congress of clinical microbiology and infectious diseases, 2010.

9. Samuelsen Ø, Toleman MA, Sundsfjord A. Molecular epidemiology of metallo- β -lactamase producing *Pseudomonas aeruginosa* from Norway and Sweden shows import of international clones and local expansion. Antimicrob Agents Chemother 2010; 54: 346–52.
10. Samuelsen Ø, Naseer U, Tofteland S et al. Emergence of clonally related *Klebsiella pneumoniae* isolates of sequence type 258 producing plasmid-mediated KPC carbapenemase in Norway and Sweden. J Antimicrob Agents 2009; 63: 654–8.
11. Nyhetsbrev fra K-res august 2009. www.unn.no/nyhetsbrev/nyhetsbrev-fra-k-res-august-2009-article68783-21626.html [4.12.2010].
12. Kumarasamy KK, Toleman MA, Walsh TR et al. Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and the UK: a molecular, biological, and epidemiological study. Lancet Infect Dis 2010; 10: 597–602.
13. Onarheim H, Høivik T, Harthug S et al. Utbrudd av infeksjon med multiresistent *Acinetobacter baumannii*. Tidsskr Nor Lægeforen 2000; 120: 1028–33.
14. Karah N, Haldorsen B, Hermansen NO et al. Emergence of OXA-carbapenemases and armA-producing *Acinetobacter baumannii* isolates of European clonal lineages I and II in Norway. Abstrakt 1636. Wien: European congress of clinical microbiology and infectious diseases, 2010.

Mottatt 22.3. 2010, første revisjon innsendt 18.8. 2010, godkjent 6.1. 2011. Medisinsk redaktør Michael Bretthauer.