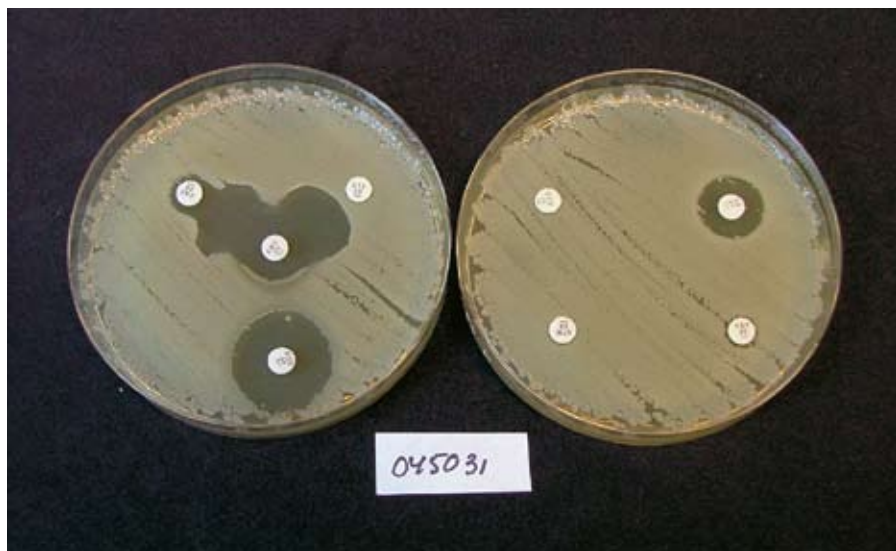


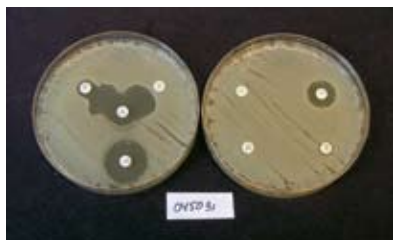
ESBL-resistens hos tarmbakterier

FÖRSLAG TILL ÅTGÄRDSPROGRAM – NOVEMBER 2007



INNEHÅLL

Stramas uppdrag	3
Sammanfattning.....	4
Definition av ESBL	7
Diagnostik av ESBL	8
Anmälan enligt smittskyddslagen	10
Epidemiologisk typning av bakterier med ESBL.....	11
Konsekvenser av ESBL.....	12
Strategier för att motverka en fortsatt ökning av ESBL-problemet	13
Rekommendationer för vård av patienter med ESBL-bildande bakterier.....	14
Antibiotikarekommendationer	16
Medverkande experter	18



Omslagsbild: Odlingsskålar med ESBL-bildande bakteriestam.

Den vänstra skålan visar synergism mellan klavulansyra och cefotaxim/cefotazidim, ett av sätten att påvisa ESBL.

Den högra skålan visar uttalad resistens för olika betalaktamantibiotika.

Bilden är tagen på Avdelningen för Klinisk Mikrobiologi, Malmö Universitetssjukhus av Maria Hylén-Ohlsson.

Stramas uppdrag

Strama skall verka för sektorsövergripande samordning av arbetet mot antibiotikaresistens. Enligt instruktionen ska Strama bland annat utifrån analyser av övervakning ta initiativ till åtgärder som i första hand rör människors hälsa, samt verka för att handlingsprogram tas fram på regional och lokal nivå. Strama uppfattar att det internationella och nationella läget med spridning av ESBL-bildande bakterier motiverar att en nationell strategi tas fram och har därför tagit initiativ till att sammanställa ett förslag till åtgärdsprogram för att försöka bromsa utvecklingen.

Förslaget grundar sig på fakta och erfarenheter från experter utsedda av myndigheter och organisationer (se sid 18). Faktaunderlagen finns att tillgå i ett separat bakgrundsdokument tillgängligt på www.strama.se.



Sammanfattning

Tarmbakterier som *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* och besläktade arter tillhör de viktigaste sjukdomsframkallande bakterierna. I allt ökande omfattning rapporteras att de förvärvat en överförbar form av antibiotikaresistens, ”extended spectrum beta-lactamases” – ESBL. Resistensen innebär att vissa grupper av antibiotika (penicilliner och cefalosporiner) som länge använts i behandlingen av vanliga infektioner såsom urinvägsinfektioner, infektioner efter bukoperationer och blodförgiftning, inte längre är verksamma. Bakterier med denna resistens har hittills varit sällsynta i Sverige men ökar nu snabbt. Bakterier med ESBL bär ofta samtidigt på resistens mot andra antibiotika och blir på grund av denna multiresistens särskilt svårbehandlade. Vårdokumenterade konsekvenser av detta är ökad dödlighet, förlängda vårdtider och ökade kostnader för sjukhusen p.g.a. spridningen av ESBL-bildande bakterier.

ESBL-bildande bakterier förekommer såväl i samhället som på sjukhus i Sverige. Sverige har till det europeiska övervakningssystemet EARSS (<http://www.rivm.nl/earss/>) rapporterat att 1,1 % av alla *E. coli* och 0,8 % av alla *K. pneumoniae* i blododlingar 2006 var ESBL-producerande. Antal fynd av ESBL har ökat snabbt i Sverige inom loppet av några år och flera utbrott har rapporterats. I februari 2007 infördes anmälningsplikt enligt smittskyddslagen. Under första halvåret därefter rapporterades mer än 1000 fall där samtliga landsting/regioner var representerade. Detta innebär att antalet anmälda fall av ESBL i Sverige är mer än dubbelt så många som för MRSA (meticillinresistenta *Staphylococcus aureus*).

Ökningen av ESBL i vården orsakas troligen av hög och/eller felaktig antibiotikaanvändning i kombination med spridning av bakterier mellan patienter och av resistensgener mellan bakterier. Spridning mellan patienter sker genom direkt överföring till följd av bristande följsamhet till basala vårdhygieniska rutiner. Okritisk antibiotikaanvändning selekterar för de resistenta bakterierna som ökar i antal och får ytterligare möjligheter att spridas. Utanför vården

bidrar sannolikt import via livsmedel och resande i en hittills okänd omfattning till ökningen.

Hälso- och sjukvården ställs inför en rad svåra frågor angående konsekvensen när bakterier med ESBL blir allt vanligare: Är vi på väg att förlora kontrollen över utvecklingen av antibiotikaresistens? Hur förändrar vi bäst våra behandlingsstrategier? Hur påverkas organisationen av sjukvård och annat omhändertagande? Kan vi möta de nya hoten med skärpta rutiner för vårdhygien och antibiotikaanvändning? Hur ska vi få kontroll över den nya situationen?

Sjukvårdhuvudmannen ansvarar för att verksamheten har ett ledningssystem för en trygg och säker vård (SOSFS 2005:12).

Verksamhetschefen ska fastställa rutiner som förebygger vårdrelaterade skador och ansvarar för att det sker en fortlöpande uppföljning som kvalitetssäkrar dessa rutiner.

Hälso- och sjukvårdspersonalen ska följa basala hygienrutiner och andra beslutade åtgärder för att motverka uppkomst och spridning av ESBL och andra smittor.

Målet med Stramas förslag till åtgärdsprogram är att andelen *E. coli* och *K. pneumoniae* i blodisolat som har ESBL inte skall överstiga 1 % samt att förekomst av ESBL inte ska påverka nuvarande rekommendationer för behandling av nedre urinvägsinfektioner. Strama anser att åtgärderna i programmet bör genomföras snarast och vara fullt införda senast vid utgången av 2008.

Åtgärdsprogrammet tar upp följande områden:

Laboratoriemetoder

- Diagnostik, screening, epidemiologisk typning och anmälan enligt smittskyddslagen.

Vårdstruktur och organisation

- Behov av strategiska planer, ändamålsenliga lokaler, tillgång till enkelrum, dokumentation och spårbarhet av patienter för att underlätta smittspårningsarbetet.

Rekommendationer för vård av patienter

- Screeningundersökning.
- Rutiner för vård av patienter med påvisad eller misstänkt ESBL-bildande bakterier.
- Informationsöverföring och smittspårning.

Riktlinjer för antibiotikaanvändning

- Motverka fortsatt resistensutveckling.
- Behandling av patienter med infektioner orsakade av ESBL-bildande bakterier.

Utvecklingen av bakterieresistens är dynamisk och nya resistensmekanismer uppstår kontinuerligt. Stramas förslag till åtgärder bygger på dokumenterade principer för handläggning av patienter med ESBL, där tidig upptäckt av fall, följsamhet till vådrutiner och antibiotikarekommendationer utgör hörnstenar. Många av principerna torde därför vara tillämpliga på andra resistensmekanismer varför detta program, åtminstone i vissa delar, kan tjänstgöra som en modell för vad andra åtgärdsprogram kan innehålla. Den snabba utvecklingen inom området innebär också att programmet kan komma att behöva uppdateras när ny kunskap tillkommer. För fördjupning samt referenser hänvisas till bakgrundsdocumentet (www.strama.se).

Definition av ESBL

ESBL är en grupp enzymer som bryter ned antibiotika tillhörande grupperna penicilliner och cefalosporiner och gör dessa verkningslösa. ESBL har traditionellt definierats som överförbara betalaktamaser som kan hämmas av klavulansyra, tazobaktam eller sulbaktam och som kodas av gener som kan utväxlas mellan bakterier. Den vanligaste genetiska varianten av ESBL är idag CTX-M. Sedan den ursprungliga definitionen av ESBL utarbetades har det tillkommit flera betalaktamaser med motsvarande eller mer omfattande spektrum för nedbrytning av betalaktamantibiotika. De mest kliniskt relevanta av dessa är de plasmidmedierade AmpC betalaktamaserna och metallobetalaktamaserna. Kliniska, bakteriologiska och vårdhygieniska konsekvenser av att påvisa dessa enzymer torde vara de samma oberoende av typ av enzym.

Strama föreslår att

- RAF och RAF-M verkar internationellt för att den mikrobiologiska definitionen av ESBL utvidgas till att även inkludera övriga överförbara cefalosporinaser och karbapenemaser som inte hämmas av klassiska enzymhämmare som klavulansyra, tazobaktam och sulbaktam.

Diagnostik av ESBL

Med gällande svenska och europeiska brytpunkter detekteras alla kliniskt relevanta ESBL med cefotaxim och ceftazidim, d.v.s. åtminstone en av dessa kommer att kategoriseras som I eller R. Tidigare har alla bakterieisolat där ESBL påvisats rapporterats som resistent mot alla betalaktamer förutom karbapenemer. Den nya rekommendationen från Referensgruppen för Antibiotikafrågors metodgrupp RAF-M erbjuder nu en möjlighet att efter MIC-bestämning rapportera isolaten efter den SIR-kategorisering som de nya brytpunkterna anvisar.

Genotypisk karakterisering av ESBL utförs i nuläget i Sverige endast av laboratorier med specialintresse för ESBL. Dessa metoder kan komplettera övriga epidemiologiska typningsmetoder och vara av värde t ex vid utbrotsutredningar.

Enkla PCR-baserade metoder som kan utföras av de flesta svenska laboratorier, åtminstone på regionnivå, är nu tillgängliga. Med multiplex-PCR kan man klassificera CTX-M-positiva isolat i 4 subgrupper, medan ytterligare karakterisering kräver DNA sekvensering, alternativt pyrosekvensering. För klassificering av TEM- och SHV-deriverade ESBL krävs fortfarande DNA sekvensering.

Strama föreslår att

de mikrobiologiska laboratorierna

- artbestämmer alla kliniskt relevanta *Enterobacteriaceae*.
- undersöker alla *E. coli* och *Klebsiella pneumoniae* på förekomst av ESBL i enlighet med RAF:s rekommendationer. Laboratorierna bör överväga att generellt undersöka även andra *Enterobacteriaceae* på förekomst av ESBL, särskilt isolat med multiresistens¹.
- inför rutiner för snabb informationsöverföring till vårdhygien och smittskyddsenheten när bakterier med ESBL och/eller multiresistens¹ påvisas inom slutenvård eller på äldreboenden.
- etablerar metoder för genotypning av vanligt förekommande ESBL alternativt etablerar samverkan med annat laboratorium med denna kompetens för att indikera eller utesluta samband vid utredning av misstänkta utbrott.
- rapporterar resultat av genomförd genotypning i SmiNet2.

RAFs metodgrupp

- utarbetar rekommendationer för hur laboratorierna skall detektera övriga enzymer (t.ex. cefalosporinaser och karbapenemaser) som faller utanför nuvarande ESBL-definition.

Smittskyddsinstitutet

- etablerar metoder för att karakterisera isolat med ovanlig genotyp så att fynd kan tas emot för närmare karakterisering/konfirmering.

¹ Med multiresistens hos *Enterobacteriaceae* menas resistens mot tre eller fler av följande antibiotikaklasser: cefalosporiner, karbapenemer, kinoloner, aminoglykosider, trimetoprim/trimsulfa.

Anmälan enligt smittskyddslagen

ESBL-producerande *Enterobacteriaceae* är anmälningspliktiga enligt Smittskyddslagen sedan 2007-02-01. Socialstyrelsens föreskrift ålägger mikrobiologiska laboratorier att anmäla fall av ESBL-bildande bakterier men en klinisk anmälan behöver inte göras.

Under de första sex månaderna rapporterades 1 021 patienter. *E. coli* var vanligaste inrapporterade bakterieart, följt av *K. pneumoniae*. I 15 % av alla insända laboratorierapporter var art inte angiven. 70 % av alla laboratorierapporter utgjordes av urinodlingar, medan invasiva isolat förekom i 5 % av fallen. Resistensmönster är ofullständigt angivet i anmälningarna varför förekomsten av multiresistens hos anmälda stammar inte kan bedömas.

Strama föreslår att

laboratorierna rapporterar

- bakterieart.
- bakteriens känslighet för cefotaxim och ceftazidim, imipenem och meropenem, en kinolon, trimetoprim (eller trimetoprim-sulfa) och en aminoglykosid.

Smittskyddsinstitutet

- förtydligar kriterier för anmälan i SmiNet2.
- anpassar relevanta listor för rapport av antibiotikaresistens i SmiNet2.
- möjliggör angivande av genotyp av ESBL i SmiNet2.

Epidemiologisk typning av bakterier med ESBL

Epidemiologisk typning av bakterier utförs i huvudsak för två ändamål; för att lokalt följa spridning och kontrollera utbrott och för att få en nationell överblick över det epidemiologiska läget. På regional/lokal nivå behöver laboratorierna implementera en typningsmetodik som möjliggör typning av alla påvisade ESBL för att tidigt kunna upptäcka epidemiologiska anhopningar av bakterieisolat. Eventuellt kan mindre laboratorier samordna typning när kompetens eller utrustning saknas.

Strama föreslår att

- referensmetodiken för typning av ESBL-bärande bakterier görs tillgänglig både på Smittskyddsinstitutet och på regionlaboratorierna.
- prover från aktuella utbrottsutredningar besvaras inom 14 dagar efter att isolaten har mottagits.

Smittskyddsinstitutet

- tar fram rekommendationer för typning av bakterier med ESBL, driver metodutveckling på området och etablerar kapacitet för att konfirmera misstänkta utbrott.
- tillhandahåller en metod för plasmidtypning.

de mikrobiologiska laboratorierna

- etablerar en strategi för epidemiologisk typning av ESBL-bildande bakterier med någon av de metoder som har föreslagits i bakgrundsdokumentet. Samordning på regional nivå är rimligt.
- sänder in utvalda bakterieisolat med misstänkt epidemiologiskt samband till Smittskyddsinstitutet för närmare karakterisering för att få en nationell överblick över de viktigaste ESBL-klonerna.

Konsekvenser av ESBL

ESBL-bakteriemi har i en metaanalys visats vara förenad med ökad mortalitet. Förlängd vårdtid har visats i sex studier och i tre studier har visats förhöjd ekonomisk kostnad förknippad med infektion av och kolonisation med ESBL-producerande bakterier. Trots dessa betydande konsekvenser rapporterade i internationella studier, kan man med nuvarande dokumentation i svensk sjukvård inte mäta konsekvensen av ESBL-producerande bakterier för mortalitet, vårdtid och ökad kostnad. Smittspårningsarbetet med identifiering av patienter som kan vara exponerade och behöva provtas måste bedrivas manuellt med stor möda eftersom man inte vet vilka patienter som vårdats på vilka platser en viss tidpunkt.

Strama föreslår att

- adekvata ICD-10 tillägskoder² för antibiotikaresistens, U80.0 (ESBL)
samt
etiologiskt agens
 - B96.1 *Klebsiella pneumoniae*
 - B96.2 *Escherichia coli*registreras vid vård av patienter med ESBL-bärande bakterier (utöver sjukdomsdiagnos).
- vårdgivarna utvecklar och tillhandahåller ett verktyg för spårbarhet av patienter (inklusive sängplats) i vårdkedjan.

²<http://www.who.int/classifications/apps/icd/icd10online/>

Strategier för att motverka en fortsatt ökning av ESBL-problemet

Konsekvent tillämpning av basala hygienrutiner (adekvat handhygien, användning av handskar och skyddskläder vid all patientnära vård), rengöring av patientens närmiljö och placering av patienter som bär ESBL-bildande bakterier i enkelrum har visats kunna begränsa förekomst och spridning av ESBL. Användning av cefalosporiner och kinoloner är riskfaktorer för uppkomst av ESBL både i öppen och slutna vård. Reduktion i användningen av cefalosporiner har visats kunna minska förekomst och spridning av ESBL, men långtidseffekter av ändrad antibiotikastrategi har endast studerats i begränsad omfattning.

Från de ESBL-utbrott som förekommit i Sverige är erfarenheten att trängsel på sjukhusen och flerpatientrum med gemensamma hygienutrymmen tros ha bidragit till omfattningen av smittspridningen. En kombination av omfattande screening, vårdhygieniska och antibiotikapolitiska åtgärder har genomförts för att hejda utbrotten. Det är fortfarande för tidigt att säga om de genomförda åtgärderna har haft önskad effekt eller vilka långtidseffekter man kommer att se.

Strama föreslår att

- vårdgivaren upprättar en strategisk plan för att motverka spridningen av ESBL där planen innefattar
 - en ledningsgrupp med tydligt uppdrag och mandat som kan aktiveras med kort varsel i samband med utbrott.
 - vårdhygieniska riktlinjer, antibiotikastrategier samt hur enkelrum mobiliseras i händelse av ett utbrott.

Rekommendationer för vård av patienter med ESBL-bildande bakterier

I de landsting där riktlinjer för vård av patienter med ESBL-bildande bakterier har framtagits varierar innehållet i viss utsträckning. Utöver konsekvent tillämpning av basala hygienrutiner råder enighet om att följande faktorer hos patienter innebär hög risk för spridning av ESBL-bildande bakterier: bukdränage/stomi, tracheostoma, större omlägningskrävande sår, KAD/RIK (Ren Intermittent Kateterisering), urin- och fecesinkontinens, diarré. Hur länge risken för smittspridning kvarstår p.g.a. bärarskap i tarmen är idag oklart.

I en utbrottssituation kan lokal anpassning av följande rekommendationer behövas t.ex. för att säkra informationsöverföring.

Stramas förslag

Screening av patient vid inläggning på sjukhus

- Patienter som vårdats utomlands (de senaste 6 månaderna) eller i vårdmiljö med pågående utbrott screeningodlas. Prov tas från rectum/feces och i förekommande fall även från kateterurin, sår, bukdränage och motsvarande.
- Personal behöver inte screeningodlas.

Vårdrutiner

- Vårdtagare och besökande informeras om vikten av god handhygien.
- Patienter med diarré, urin- och/eller fecesinkontinens, vårdas på enkelrum med eget hygienutrymme, serveras all mat på rummet och vistas inte i gemensamma utrymmen på avdelningen.
- Patienter med andra riskfaktorer vårdas i möjligaste mån på enkelrum med eget hygienutrymme, men kan vistas fritt på avdelningen förutsatt att eventuella sår är väl täckta. De kan äta med övriga patienter men bör serveras all mat och dryck.
- Patienter utan riskfaktorer informeras om vikten av god handhygien.

Informationsöverföring

- Vid överföring av vårdtagare inom eller mellan vårdinstanser informeras mottagaren om patientens bärarskap.
- När ESBL-bildande bakterier påvisats hos en patient dokumenteras det med en tydlig journalanteckning.

Smittspårning

- Vid anhopning av fall utföres smittspårning under ledning av vårdhygien/smittskydd. Odlingsprov tas i dessa sammanhang alltid från rectum/feces. I förekommande fall tas prov från kateterurin, sår, bukdränage och motsvarande.

Antibiotikarekommendationer

Antibiotikarekommendationer har två huvudsyften beträffande ESBL: att motverka selektion av ESBL och därmed ökade resistensproblem och att säkerställa adekvat behandling av infektioner orsakade av verifierade fynd av ESBL-producerande stammar. Reduktion av cefalosporin användning till förmån för piperacillin/tazobaktam har visats vara en gynnsam antibiotikastrategi för att minska förekomst och spridning av ESBL även om långtidseffekter av ändrad antibiotikastrategi endast studerats i begränsad omfattning. Det är samtidigt viktigt att begränsa karbapenemanvändningen för att förhindra uppkomst av andra typer av resistens.

Evidensen för effekten av behandling av ESBL-bildande bakterier med olika antibiotikaalternativ är ofullständig. För exempel på förslag till empirisk behandling i avvaktan på odlings svar i ”normalläge” respektive ”i utbrottsituation” hänvisas till bakgrundsdokumentet.

Stramas förslag

För att generellt motverka selektion av ESBL-producerande stammar rekommenderas att

- användningen av 2:a och 3:e generationens cefalosporiner kraftigt minskar. När så är möjligt kan detta ersättas med bensylpenicillin +/- aminoglykosid, eller vid allvarliga och/eller kirurgiska infektioner med piperacillin/tazobactam och aminoglykosider.
- kinoloner ej används för behandling av nedre okomplicerad UVI hos kvinnor vare sig i öppen eller slutenvård.
- kinoloner och cefalosporiner inte används som peroperativ profylax.

Antibiotikaalternativ vid behandling av infektioner där odling visat ESBL-bildande bakterier:

- Pyelonefrit: piperacillin/tazobactam (vid MIC \leq 8 mg/L) kan prövas om patienten är kliniskt stabil.
- Pneumoni: som alternativ till karbapenem kan piperacillin/tazobactam prövas (vid MIC \leq 8 mg/L) eller cefepim (vid MIC \leq 1 mg/L).
- Bukinfektion och sepsis: karbapenem.
- Nedre urinvägsinfektion: fosfomicin, pivmecillinam (eventuellt i kombination med amoxicillin/klavulansyra), nitrofurantoin.

Medverkande experter

Stramas förslag till åtgärdsprogram grundar sig på faktaunderlag och erfarenheter inhämtade från följande experter utsedda av respektive organisation/myndighet:

Rolf Alsterlund, *Infektionskliniken Kristianstad*

Otto Cars, *Strama*

Hans Fredlund, *Smittskyddsläkarföreningen*

Christian G Giske, *Referensgruppen för antibiotikafrågor (RAF), RAFs metodgrupp*

Gunnar Kahlmeter, *Smittskyddsinstitutet/RAF/RAFs metodgrupp*

Kerstin Mannerquist, *Smittskyddsinstitutet*

Eva Melander, *Strama/RAFs metodgrupp*

Åsa Melhus, *Akademiska sjukhuset, Uppsala/RAF*

Inga Odenholt, *RAF*

Barbro Olsson-Liljequist, *Smittskyddsinstitutet/RAF/RAFs metodgrupp*

Johan Struwe, *Smittskyddsinstitutet/Strama*

Tomas Söderblom, *Smittskyddsinstitutet*

Torbjörn Söderström, *Akademiska sjukhuset, Uppsala*

Christina Åhrén, *Svensk Förening för Vårdhygien*

Observatörer från Socialstyrelsen:

Inger Andersson von Rosen

Inger Riesenfelt-Örn

Anders Tegnell

Observatör från Statens Veterinärmedicinska Anstalt:

Christina Greko



Strama

171 82 Solna

Tel 08-457 2367, Fax 08-31 36 10

www.strama.se