

Forebygging og kontroll av spredning av multiresistente gramnegative stavbakterier og ESBL-holdige bakterier i helseinstitusjoner

1. Innledning

Internasjonalt er det sett en betydelig økning av antibiotikaresistens hos gramnegative stavbakterier. For å forebygge økende resistensutvikling i Norge har det vært ønskelig å ha faglige anbefalinger for håndtering av multiresistente gramnegative stavbakterier og ESBL-holdige bakterier (ekstendert spektrum betalaktamase) i norsk helsetjeneste.

Målsettingen med anbefalingene er å 1) forebygge at multiresistens oppstår hos gramnegative stavbakterier og 2) kontrollere spredning av slike bakterier. Disse anbefalingene bygger i størst mulig grad på eksisterende dokumenter og faglige råd gitt andre steder, henviser til disse og gjengir hovedpunktene. I liten grad gis det nye råd her. Anbefalingene er rettet mot multiresistente gramnegative stavbakterier og ESBL-holdige bakterier, men vil også kunne anvendes i forhold til andre, beslektede mikrober. En tabellarisk oversikt over aktuelle bakterier står til slutt dette dokumentet.

2. Beskrivelse av problemet

Resistenssituasjonen i Norge er gunstig sammenliknet med de fleste andre land, og de fleste infeksjoner kan fortsatt behandles med "gammeldagse" antibiotika som penicilliner og aminoglykosider. Bruk av antibiotika medfører imidlertid alltid risiko for resistensutvikling og endring av den normale bakteriefloraen. Resistensutviklingen øker med bruken av antibiotika, og særlig bredspektrede antibiotika endrer normalfloraen. Dette kan føre til seleksjon, fremvekst og spredning av antibiotikaresistente mikrober som er vanskelig å behandle, for eksempel bakterier med ESBL.

Multiresistente gramnegative stavbakterier er et økende problem internasjonalt (EARSS 2008) og nasjonalt (NORM 2007). Det foreligger ingen internasjonal konsensus om definisjonen av multiresistens, men det synes å være enighet om at dette i alle fall inkluderer ESBL-produserende gramnegative tarmbakterier (særlig *Escherichia coli* og *Klebsiella species*), *Pseudomonas aeruginosa* som er resistent mot minst tre antipseudomonasmidler og karbapenemresistente *Acinetobacter* spp. (1,2). European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) og Center for Disease Control and Prevention (CDC) har nedsatt en arbeidsgruppe som vil utarbeide mer detaljerte definisjoner av multiresistens med et klinisk og epidemiologisk perspektiv.

Betalaktamaser med utvidet spektrum er en gruppe enzymer som bryter ned betalaktamantibiotika som penicilliner, cefalosporiner og i noen tilfeller også karbapenemer og gjør disse virkningsløse (3). Dette er bekymringsfullt siden betalaktamaser er våre mest effektive og brukte antibiotika. Når slike bredspektrede betalaktamaser påvises i klinisk viktige bakterieisolater er det ofte også genetisk koblet overførbart resistens mot andre antibiotikagrupper som er sentrale i

behandlingen av alvorlige gramnegative infeksjoner (aminoglykosider, kinoloner og trimetoprim-sulfa). Nyere forskning har også vist at slik multiresistens er koblet til bakteriekloner med et særlig potensial for kolonisering og spredning mellom mennesker.

Resistens oppstår lettest ved høyt forbruk av antibiotika og spres lettest ved manglende etterlevelse av basale og spesifikke smittevernrutiner, blant annet som følge av høyt arbeidstempo, høy grad av pasienttetthet og manglende enerom (4). Bærerskap av multiresistente gramnegative stavbakterier og ESBL-holdige bakterier er ofte langvarig og vanskelig å sanere.

3. Mikrobiologisk diagnostikk

Arbeidsgruppen for antibiotikaspørsmål (AFA) (www.unn.no/afa) har i samarbeid med Kompetansesenteret for påvisning av antibiotikaresistens (K-res) (www.unn.no/k-res) utarbeidet anbefalte metoder for påvisning av særlig bredspektrede betalaktamaser. Når slike bredspektrede betalaktamaser påvises i klinisk viktige bakterieisolater, er det ofte også genetisk koblet overførbar resistens mot andre antibiotikagrupper som er sentrale i behandlingen av alvorlige gramnegative infeksjoner (aminoglykosider, kinoloner og trimetoprim-sulfa). Nyere forskning har også vist at slik multiresistens er koblet til bakteriekloner med et særlig potensial for kolonisering og spredning mellom mennesker (5). Det er derfor viktig å kunne påvise slike bakterier, særlig ved mistanke om utbrudd, av hensyn til antibiotikaterapi og hensiktsmessige smitteverntiltak. Av særlig viktige bredspektrede betalaktamaser kan nevnes:

ESBL er enzymer som bryter ned penicilliner og de fleste cefalosporiner. De kodes av gener som ved hjelp av plasmider kan overføres mellom bakterier. Enzymene hemmes av betalaktamaseinhibitorer (klavulansyre). Denne egenskapen brukes diagnostisk for påvisning av ESBL-produksjon.

AmpC-betalaktamaser er også enzymer som inaktiverer penicilliner og de fleste cefalosporiner. De kan uttrykkes som en iboende egenskap i noen gramnegative tarmbakterier, men kan som ESBL kodes av overførbare gener på plasmider. AmpC hemmes av borsyre og kloksacillin. Denne egenskapen brukes diagnostisk for påvisning av AmpC-produksjon.

Karbapenemaser er de mest bredspektrede betalaktamasene. Disse enzymene gjør nærmest alle betalaktamantibiotika virkningsløse. Av de mest utbredte karbapenemasene kan nevnes metallobetalaktamaser (MBL) og *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases (KPC). Ulike egenskaper hos disse enzymene kan brukes i mikrobiologisk diagnostikk (www.antibiotikaresistens.no).

Nomenklaturen rundt disse enzymene i internasjonal litteratur er ikke systematisk. I et klinisk perspektiv arbeides det internasjonalt for en mer hensiktsmessig gruppering. Et nylig forslag (se Tabell) innebærer en samling av enzymene i færre grupper, og hvor man bruker ESBL-begrepet som en felles term siden dette nå synes godt innarbeidet (6). AFA har besluttet å innføre denne nomenklaturen i sine dokumenter og samarbeider med K-res om denne oppdateringen. Med dette ønsker man å gjøre kommunikasjonen mellom laboratorium og klinikere lettere og mer hensiktsmessig; av hensyn til terapi og smittevern.

K-res har i samarbeid med norske medisinske mikrobiologiske laboratorier arbeidet med særlig bredspektrede betalaktamaser i enkeltisolater og større nasjonale stammesamlinger (7-10). Gjennom dette samarbeidet er det etablert en særlig kompetanse på dette området. K-res vil som et nasjonalt kompetansesenter ivareta og videreutvikle våre referanseundersøkelser på dette området. Over tid, ettersom disse problembakteriene blir vanligere, vil de enkelte laboratoriene selv utføre og tolke de vanligste fenotypiske diagnostiske metodene, som for eksempel ved ESBL-produserende *E. coli* og *Klebsiella pneumoniae*.

4. Antibiotikapolitikk

De viktigste risikofaktorene for utvikling av resistens hos gramnegative stavbakterier er bruk av cefalosporiner, kinoloner og særlig langvarig bruk av antibiotika (11). Alle helseinstitusjoner skal i følge § 2-2 i forskrift om smittevern i helseinstitusjoner i sitt infeksjonskontrollprogram ha skriftlige retningslinjer for bruk av antibiotika i virksomheten. Disse bør fremme nøktern antibiotikabruk og bruk av smalspektrede antibiotika.

Vi foreslår her at retningslinjene kan inneholde følgende punkt:

- Fastholde penicillin som førstevalg ved pneumoni ervervet utenfor sykehus.
- Fastholde penicillin + gentamicin som førstevalg ved sepsis av ukjent årsak.
- Avstå fra å behandle asymptomatisk bakteriuri (unntatt hos gravide).
- Innskerpe at kirurgisk antibiotikaproylaks med få unntak kun skal gis som én dose (evt to doser)
- Fremme en streng og bevisst holdning til bruk av cefalosporiner, kinoloner og andre bredspektrede antibiotika for eksempel ved å innføre administrative restriksjoner
- Ha rutiner for revurdering av antibiotikabehandling når resultater av bakteriologiske undersøkelser med resistensbestemmelse foreligger
- Vurdere om det er mulig å innføre automatisk stoppordre etter tre dager ved bruk av cefalosporiner, kinoloner og andre bredspektrede antibiotika. Videre bruk vurderes så i henhold til klinikk og resultater fra mikrobiologiske prøver.

Ved utbrudd kan ett av virkemidlene være å redusere bruken av cefalosporiner og kinoloner og erstatte dem med penicilliner og gentamicin, evt. piperacillin-tazobactam. Aminoglykosider som gentamicin elimineres fra kroppen via urinveiene og påvirker tarmfloraen i svært liten grad. Behandlingsvalg må i hvert tilfelle vurderes opp mot utbruddsstammens resistensmekanismer.

5. Rutineundersøkelser av pasienter og personell

Det finnes i dag ingen oversikt over hvilke pasientgrupper som har større risiko for å være bærer av multiresistente gramnegative stavbakterier eller ESBL-holdige bakterier enn andre ved innleggelse i norske helseinstitusjoner. Dersom slike grupper blir definert og disse utgjør en stor andel av bærerne, vil det være aktuelt å vurdere rutineundersøkelser i visse situasjoner, og særlig i sårbare avdelinger som ulike typer intensivavdelinger (inkl. nyfødt intensiv og brannskadeavdeling). Formålet med slike undersøkelser vil være å oppdage smittereservoar tidlig og forebygge videre spredning i avdelingene.

Som hovedregler gjelder:

- Rutineundersøkelser for påvisning av bærerskap anbefales som hovedregel ikke for noen pasientgrupper.
- Rutineundersøkelser av personell anbefales ikke fordi resultatene ikke vil få noen konsekvenser for deres arbeidssituasjon. Helsepersonell med diaré skal ikke ha pasientkontakt, og det forutsettes at helsepersonell har god personlig hygiene og følger basale smittevernrutiner i stell av pasienter.
- Pasienter som har symptomer og tegn på infeksjon, skal undersøkes på vanlig måte, inkludert med mikrobiologiske prøver, på bakgrunn av kliniske symptomer og indikasjoner.

Ved særlige forhold gjelder:

- Dersom det kan identifiseres pasientgrupper med klart økt risiko for å være kolonisert med multiresistente gramnegative stavbakterier eller ESBL-holdige bakterier, kan det vurderes om det vil være hensiktsmessig å undersøke disse. Dette kan for eksempel være pasienter som overflyttes fra sykehus i utlandet med kjent høy forekomst eller fra sykehus med pågående utbrudd, og vil være mest aktuelt ved innleggelser i sårbare avdelinger.
- Undersøkelser av pasienter kan vurderes ved utbrudd, særlig i sårbare avdelinger, se kapittel 7 Tiltak ved utbrudd.
- Ved rutineundersøkelser av pasienter uten symptomer og tegn på infeksjon tas prøver fra fæces eller rektum og fra kateterurin, bukdrenasje og liknende dersom pasienten har dette.

6. Smitteverntiltak

Konsekvent gjennomføring av basale smittevernrutiner i helsetjenesten (basale rutiner) er grunnleggende for alt smitteforebyggende arbeid i helseinstitusjoner. I tillegg til god opplæring av helsepersonell er det spesielt viktig med nøye opplæring av pasienter og pårørende for å hindre spredning av tarmmikrober, inkl. resistente bakterier.

Ellers gjelder følgende anbefalinger:

- Alle pasienter med diaré plasseres på enerom fortrinnsvis med eget toalett, uavhengig av eventuelt påvist mikrobiologisk årsak til diaréen. Dersom det ikke finnes tilstøtende toalett til rommet, skal pasienten få henvist et eget toalett eller dostol.
- Pasienter som har fått påvist multiresistente gramnegative stavbakterier eller ESBL-holdige bakterier **og** som har økt risiko for å spre bakterien (diaré, inkontinens for urin eller avføring, sår med ukontrollerbar sekresjon, mangelfull personlig hygiene), isoleres etter kontaktsmitteregime (se isoleringsveilederen).
- Pasienter som er bærere av multiresistente gramnegative stavbakterier eller ESBL-holdige bakterier **uten** økt risiko for å spre bakterien trenger ikke å isoleres. Dersom bærerskap er kjent, kan pasientene tilbys enerom. Unntak kan gjøres for pasienter i sårbare avdelinger som ulike typer intensivavdelinger (inkl. nyfødt intensiv og brannskadeavdeling) hvor isolering kan være aktuelt.
- Helsepersonell med diaré skal ikke ha pasientkontakt, uavhengig av mikrobiologisk årsak til diareen. Det anbefales ingen spesielle tiltak eller

restriksjoner for helsepersonell som er bærere av multiresistente gramnegative stavbakterier eller ESBL-holdige bakterier utover basale rutiner.

- Det anbefales ingen spesielle tiltak eller restriksjoner utenfor helseinstitusjoner for pasienter som er bærere av multiresistente gramnegative stavbakterier eller ESBL-holdige bakterier, men ved innleggelse og behandling bør pasienten eller innleggende lege gjøre helseinstitusjonen oppmerksom på det.
- Renhold og dekontaminering av pasientrom og pasientnært utstyr følger lokale retningslinjer.

7. Tiltak ved utbrudd

Ved utbrudd med multiresistente gramnegative stavbakterier og ESBL-holdige bakterier bør det settes ned en lokal arbeidsgruppe som vurderer ytterligere tiltak. En slik arbeidsgruppe kan bestå av smittevernpersonell, medisinsk mikrobiolog, infeksjonsmedisiner og personale fra berørte avdelinger, i tillegg til institusjonens ledelse. Tiltakene kan for eksempel være:

- Opplæring av personale, pasienter og pårørende
- Smitteoppsporing
- Isolering (enerom eller kohort) av smittede og smitteeksponerte pasienter (kontakter)
- Screening av utvalgte pasientgrupper (ikke personale) etter nærmere risikovurdering
- Vurdering av antibiotikapolitikk
- Rengjøring og miljøsanering
- Planlegging av opphør av tiltak når utbruddet er brakt under kontroll

Utbrudd skal varsles slik:

- Mistenkt eller påvist utbrudd i sykehus skal omgående varsles til fylkesmannen og til Folkehelseinstituttet med kopi til det regionale helseforetakets kompetansesenter for sykehushygiene jf. MSIS-forskriften § 3-4. Varsling til Folkehelseinstituttet kan skje per telefon (21076643) eller direkte på Internett (www.vesuv.no).
- Mistenkt eller påvist utbrudd i kommunal helseinstitusjon skal varsles til kommunelegen og fylkesmannen. Kommunelegen skal, dersom mistanken ikke raskt kan avkrefte, varsle Folkehelseinstituttet Jf. MSIS-forskriften § 3-4. Varsling til Folkehelseinstituttet kan skje per telefon (21076643) eller direkte på Internett (www.vesuv.no).

8. Tabellarisk oversikt over aktuelle bakterier

Forenklet oversikt over særlig resistente gramnegative stavbakterier ^{1,2} som krever skjerpede tiltak sykehushygienisk, diagnostisk og terapeutisk. Når først resistens er oppstått, forblir gjerne stammen resistent.			
I			
Særlig bredspektrede betalaktamaser³ (BLer). Egenskapene spres mellom ulike bakteriearter med mobile genetiske elementer. Det er derfor ikke viktig hvilken art stammen er, men hvilken resistensmekanisme den har. Nåværende nomenklatur er under revisjon ⁴ .			
		Hovedegenskaper hos BL- enzymene	Bakterier som typisk kan ha egenskapen
Klassiske ESBLer (ESBL_A)⁴			
a) ESBL	Ekstendert spektrum-betalaktamaser	Hydrolyserer som en hovedregel 1-4. generasjons cefalosporiner og aztreonam, men ikke karbapenemer og cefamyciner (cefexitin). Inhiberes vanligvis av klavulansyre	<i>Klebsiella</i> <i>E. coli</i> <i>Proteus spp.</i> <i>Salmonella spp.</i> <i>Shigella spp.</i> <i>Proteus spp.</i>
Diverse ESBLer (ESBL_M)⁴			
b) AmpC-BLer	Opprinnelig kromosomale BLer som har spredt seg til plasmider og overføres til andre bakteriearter	Evne til å hydrolysere cefamyciner (cefexitin) og 1-3. generasjons cefalosporiner. Hemmes ikke av klavulansyre. Inhiberes av kloksacillin og borsyre (in vitro). Karbapenemer og 4. generasjons cefalosporiner er hydrolysestabile overfor AmpC-enzymene	Hyperproduserende mutanter av kromosomale AmpC-enzymene: <i>C. freundii</i> , <i>Hafnia</i> , <i>Enterobacter</i> , <i>Morganella</i> , <i>Providencia</i> , <i>Serratia</i> Plasmidoverført AmpC-BLer. <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>E. coli</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Proteus</i> , <i>Shigella</i>
Karbapenemaser (ESBL_{CARBA})⁴			
c) KPC	<i>Klebsiella pneumoniae</i> -karbapenemaser	Svært bredspektrede BLer (inaktiverer nærmest alle betalaktamaser inklusive karbapenemer). Hemmes av borsyre.	<i>K. pneumoniae</i> , <i>E. coli</i> , <i>K. oxytoca</i> , <i>Serratia marcescens</i> , <i>Salmonella enterica</i> , <i>Citrobacter freundii</i> , <i>Enterobacter</i>
d) MBL	Metallo-betalaktamaser	Svært bredspektrede BLer. (inaktiverer nærmest alle betalaktamaser inklusive karbapenemer). Inhiberes av EDTA (in vitro)	<i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Enterobakterier</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
II			
Multiresistente gramnegative staver. Det er rimelig å bruke betegnelsen multiresistent på stammer som er resistente mot terapeutisk viktige antibiotika som tilhører ≥3 ulike klasser av vanlige brukte antibiotika (f.eks fluorokinoloner, aminoglykosider, betalaktamaser (minimum penicilliner og cefalosporiner) og trimetoprim-sulfa hva gjelder gramnegative staver). Det er en betydelig tendens til at multiresistente stammer også har særlig bredspektrede BLer (se I ovenfor). Slike stammer har stor evne til å smitte og overleve i miljøer med høyt antibiotiketrykk; de er blitt eksponert for antibiotika over lang tid og har funnet stabile mottrekk.			

¹**Enterobakterier** = gramnegative staver med økologisk nisje i tykktarm hos mennesker og dyr. Mange arter/genera: *E. coli*, *Klebsiella spp.*, *Citrobacter spp.*, *Enterobacter spp.*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Serratia spp.*, *Morganella spp.*, *Proteus spp.*, *Providencia spp.* etc.

²**Non-fermentative gramnegative staver** = Dette er ofte jord- og vannbakterier som fra naturens side er relativt antibiotikaresistente bl.a. på grunn av relativ impermeabilitet, effluksmekanismer og BLer. Typisk er *Pseudomonas*-arter, *Stenotrophomonas*, *Acinetobacter* etc. Disse er mer typiske opportuniste enn mange enterobakteriene er.

³**BLer**= betalaktamaser. Enzymer som ved å spalte (hydrolysere) betalaktam-ringstrukturen gjør betalaktamaser inaktive. BLer har mange ulike substratspesifisiteter og ulike egenskaper overfor inhibitorer.

⁴ **Ny nomenklatur se referanse 6**

9. Referanser

Internettlenker

- Basale smittevernrutiner i helsetjenesten (basale rutiner) (se www.fhi.no/she/)
- Isoleringsveilederen (se www.fhi.no)
- Fellesportal om antibiotika og antibiotikaresistens (www.antibiotikaresistens.no)
- NORM – Norsk overvåkingssystem for antibiotikaresistens hos mikrober (www.unn.no/norm)
- AFA – Arbeidsgruppen for antibiotikaspørsmål (www.unn.no/afa)
- K-res – Kompetansesenter for påvisning av antibiotikaresistens (www.unn.no/k-res)
- EARSS, det europeiske nettverket for overvåking av antibiotikaresistens (www.rivm.nl/earss/)
- Forskrift om smittevern i helseinstitusjoner (FOR 2003-06-20-740) og MSIS- og Tuberkuloseforskriften (FOR 2005-06-17-610) (www.lovdata.no)

Artikkelreferanser

1. Talbot GH, Bradley J, Edwards JE, Jr. et al. Bad bugs need drugs: an update on the development pipeline from the Antimicrobial Availability Task Force of the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases* 2006; 42: 657-68.
2. Giske CG, Monnet DL, Cars O et al. Clinical and economic impact of common multidrug-resistant gram-negative bacilli. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52: 813-21.
3. Sundsfjord A, Simonsen GS, Haldorsen B et al. Broad-spectrum beta-lactamases in Gram-negative bacteria. *Tidsskrift for Den Norske Lægeforening* 2008; 128: 2741-5.
4. Pessoa-Silva CL, Meurer MB, Camara A, V et al. Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* in a neonatal intensive care unit: risk factors for infection and colonization. *Journal of Hospital Infection* 2003; 53: 198-206.
5. Woodford N. Successful, multiresistant bacterial clones. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2008; 61: 233-4.
6. Giske CG, Sundsfjord AS, Kahlmeter G et al. Redefining extended-spectrum beta-lactamases: balancing science and clinical need. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2009; 63: 1-4.
7. 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. *Journal of Clinical Microbiology* 2007; 45: 199-205.
8. Samuelsen O, Buaro L, Toleman MA et al. The first metallo-beta-lactamase identified in Norway is associated with a TniC-like transposon in a *Pseudomonas aeruginosa* isolate

of sequence type 233 imported from Ghana. *Antimicrobial Agents & Chemotherapy* 2009; 53: 331-2.

9. Naseer U, Natås OB, Haldorsen BC et al. Nosocomial outbreak of CTX-M-15-producing *E. coli* in Norway. *APMIS* 2007; 115: 120-6.
10. Samuelsen O, 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 Chemother* 2009; 63: 654-8.
11. Skippen I, Shemko M, Turton J et al. Epidemiology of infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp.: a nested case-control study from a tertiary hospital in London. *Journal of Hospital Infection* 2006; 64: 115-23.