

ÖKAD ANTIBIOTIKARESISTENS HOS TARMBAKTERIER

En kraftig ökning av ampicillinresistenta enterokocker och en oroande hög nivå av cefalosporinresistens hos gramnegativa tarmbakterier har konstaterats vid en jämförelse mellan åren 1993 och 1994 inom intensivvården vid Universitetssjukhuset i Linköping.

För att minska risken för spridning av de resistenta bakterieisolaten krävs minskad och optimerad antibiotikaförbrukning samt isolering av patienter infekterade med resistenta bakterieisolat.

Bakterier har alltsedan penicillin introducerades på 1940-talet efterhand förvärvat resistens mot penicillin och senare upptäckta antibiotika [1-3]. Spridning av multi- och totalresistenta bakterier är ett ökande problem i USA och Europa [1-5]. I Sverige har vi ännu ej något problem med bakterier som är resistenta mot alla kända antibiotika men däremot blir multiresistenta bakterier allt vanligare [5, 6].

Vi har kartlagt resistensläget för de vanligaste gramnegativa och grampositiva isolaten vid fyra intensivvårdsavdelningar, IVA, (allmän-IVA, brännskade-IVA, neurokirurg-IVA och thorax-IVA) vid Universitetssjukhuset i Linköping under perioden 1993 och 1994 (Figur 1-3, Tabell I).

Som jämförelse har vi studerat alla blodisolat i Östergötland (E-län) under

Författare

HÅKAN HANBERGER

med dr, specialistläkare, infektionskliniken, Universitetssjukhuset, Linköping, för närvarande postdocstipendium från Svenska sällskapet för medicinsk forskning,

LENNART E NILSSON

docent, universitetslektor, antibiotikaansvarig vid Kliniskt mikrobiologiska laboratoriet, Universitetssjukhuset, Linköping.

samma perioder (Figur 4-6, Tabell I). Vi såg i princip samma resistensutveckling som inom intensivvården i Linköping, men prevalensen av resistenta blodisolat var som regel något lägre.

Vi jämför vidare i denna artikel resistenssituationen med en svensk blododlingsstudie från 1992 utförd vid 20 svenska laboratorier [6] och Referensgruppen för antibiotikafrågors metodgrupps studie (RAF-M) av odlingar insamlade från 32 svenska laboratorier under 1994 [Gunnar Kahlmeter, pers medd, 1995] (Tabell I).

MATERIAL OCH METOD

Resistensbestämning av bakterieisolaten är utförd med diskdiffusionsmetod på PDM-medie (AB Biodisk, Stockholm). Klassificering i känslig (S), intermediärt känslig (I) och resistent (R) har utförts enligt SIR-systemet baserat på RAF-Ms artrelaterade brytpunkter.

Bakterieisolat

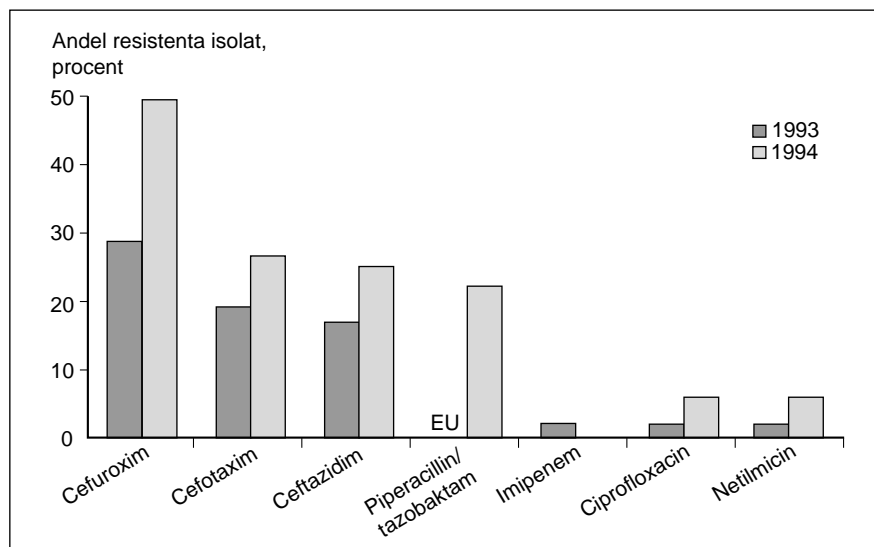
Totalt undersöktes 1993-1994 2 419 IVA-isolat och 1 450 blodisolat. Fördelningen framgår av Tabell II. I sam-

manställningen är upprepade isolat från samma patient medtagna för att upptäcka eventuell resistensutveckling.

Gramnegativa bakterier

Enterobakter. En snabb ökning av enterobakter som är resistenta mot andra (cefuroxim) och tredje (cefotaxim och ceftazidim) generationens cefalosporiner ses från 1993 till 1994 på IVA (Figur 1). Denna resistensutveckling beror sannolikt på en selektion av enterobakter med en konstitutivt hög kromosomal klass 1-betalaktamasproduktion som leder till resistens mot andra och tredje generationens cefalosporiner [7-8]. Förbrukning av i stort sett alla betalaktamantibiotika utom imipenem, som är stabil mot enterobakternas klass-1-betalaktamaser, kan ha bidragit till denna utveckling. På grund av risken för denna resistensutveckling under behandling med cefalosporiner skall andra och tredje generationens cefalosporiner undvikas även om det aktuella enterobakterisolatet primärt är cefalosporinkänsligt.

Blodisolaten i Östergötland var 1994 helt känsliga endast för ciprofloxacin och imipenem (Figur 4). IVA-isolaten



Figur 1. Andel resistenta enterobakter isolerade på fyra intensivvårdsavdelningar vid Universitetssjukhuset, Linköping, 1993 och 1994. EU = ej undersökt.

Tabell I. Andelen resistent isolat (procent) från odlingar vid intensivvårdsavdelningar, IVA, vid Universitetssjukhuset, Linköping, och blododlingar från sjukhus i Östergötland (E-län) jämfört med resultat från en svensk blododlingsstudie utförd av 20 svenska laboratorier [6] och odlingar insamlade av RAF-M från 32 svenska laboratorier [Gunnar Kahlmeter, pers medd 1995].

	Odling		Blodlingar	
	IVA, 1994	E-län, 1994	Blododlingsstudie, 1992	RAF-M, 1994
<i>Escherichia coli</i>				
aminoglykosid	0 ¹	0 ¹	0,3 ²	–
cefotaxim	4,7	0,6	0,3	–
cefuroxim	8,6	2,5	3,0	–
ciprofloxacin	4,2	1,2	0,5	–
imipenem	0	0	0,2	–
piperacillin	–	12,1	15,0	–
piperacillin/tazobaktam	5,1	0	3,0	–
trimetoprim-sulfametoxazol	2,8	5,0	6,8	–
<i>Klebsiella</i>				
aminoglykosid	0 ¹	0 ¹	2,5 ²	–
cefotaxim	2,6	3,1	1,5	1,3
cefuroxim	4,2	8,9	6,0	6,9
ciprofloxacin	0	1,6	5,0	7,0
imipenem	0	0	0	–
piperacillin	–	16,7	12,5	–
piperacillin/tazobaktam	7,6	4,3	5,0	–
trimetoprim-sulfametoxazol	0	6,3	6,8	–
<i>Enterobakter</i>				
aminoglykosid	5,5 ¹	2,5 ¹	0,3 ²	–
cefotaxim	26,4	17,5	18,0	–
cefuroxim	49,4	38,5	28,0	–
ciprofloxacin	5,5	0	2,7	–
imipenem	0	0	0	–
piperacillin	–	19,2	16,0	–
piperacillin/tazobaktam	21,6	13,3	11,5	–
trimetoprim-sulfametoxazol	8,7	7,5	4,0	–
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>				
aminoglykosid	1,8 ³	0 ³	0 ²	0,9 ⁴
ceftazidim	0	0	–	1,8
ciprofloxacin	1,8	0	9,0	12,4
imipenem	9,3	6,2	5,0	4,7
piperacillin	0	0	10,0	–
piperacillin/tazobaktam	0	–	4,5	–
<i>Staphylococcus aureus</i>				
aminoglykosid	0 ¹	0 ¹	0 ²	–
ciprofloxacin	3,8	3,9	4,5	–
oxacillin	1,1	0	0,8	–
trimetoprim-sulfametoxazol	0	0	0	–
<i>KNS</i>				
aminoglykosid	38,6 ¹	19,5 ¹	33,0 ²	–
ciprofloxacin	45,9	27,2	19,0	–
oxacillin	73,8	51,0	37,0	–
trimetoprim-sulfametoxazol	52,5	36,5	37,0	–
<i>Enterokocker</i>				
ampicillin	17,7	18,6	–	0,8
ciprofloxacin	24,1	25,6	7,0	–
norfloxacin	–	–	–	10,9
trimetoprim-sulfametoxazol	8,0	4,7	6,5	–
trimetoprim	–	–	–	8,6
vankomycin	0	0	–	0

¹ netilmicin

² gentamicin

³ tobramycin

⁴ olika aminoglykosider används vid de olika laboratorierna.

av enterobakter var 1994 helt känsliga endast för imipenem och 5,5 procent var resistent mot ciprofloxacin (Figur 1). Aminoglykosidresistensen hos enterobakter var 5,5 procent på IVA och 2,5 procent för blodisolaten i Östergötland 1994 (Figur 1, 4). Mot bakgrund av detta resistensläge bör förstahandsvalet

vid behandling av svår enterobakterinfektion på våra intensivvårdsavdelningar vara en karbapenem med eller utan initialt tillägg av en aminoglykosid och i andra hand ciprofloxacin.

Här föreligger således en problem-bakterie där överkonsumtion av cefalosporiner och andra betalaktamanti-

biotika utom karbapenemer kan komma att öka infektioner med enterobakter inte minst inom intensivvården [1].

Escherichia coli. Både 1993 och 1994 var omkring 9 procent av *E coli* isolerade på IVA resistent för cefuroxim. För cefotaxim sågs en ökning av *E coli*-resistensen från 3,0 procent 1993 till 4,7 procent 1994. Undersökningen av blododlingarna i E-län 1994 visade att 2,5 procent av *E coli* var resistent mot cefuroxim och ceftazidim men <1 procent var resistent mot cefotaxim. Denna förekomst av cefalosporinresistent blodisolat av *E coli* är på samma nivå som i den svenska blododlingsstudien från 1992 [6].

Eftersom *E coli* är en av de mest frekventa bakterierna vid bakteremi bör man försöka nedbringa cefalosporin användningen. Man bör även överväga att isolera patienter med cefalosporinresistent *E coli* i de fall där risk finns för smittspridning (t ex vid sårinfektioner och respiratorpneumonier) innan man lyckats eradikera dessa stammar genom antibiotikabyte.

Mot bakgrund av det lokala resistensläget är en karbapenem och/eller aminoglykosid säkraste empiriska behandlingen vid svår *E coli*-infektion på IVA i avvaktning på resistensbestämning. Om man vid svår infektion väljer en cefalosporin av andra eller tredje generationen (cefuroxim, cefotaxim, ceftazidim) eller piperacillin/tazobaktam bör man kombinera med en aminoglykosid tills man fått svar på resistensbestämningen.

Fjärde generationens cefalosporin (cefepim eller cefpirom) kan tänkas vara ett alternativ, då dessa är mera motståndskraftiga mot betalaktamaser med utvidgat spektrum [7-8]; dessa är emellertid inte undersökta i denna studie.

Resistensen mot andra och tredje generationens cefalosporiner hos *E coli* beror troligen på höggradig betalaktamasproduktion eller nya betalaktamaser med utvidgat spektrum [7,8].

Klebsiella. Situationen för *klebsiella* liknar den för *E coli* med 8,9 procent cefuroximresistens i blododlingarna från Östergötland 1994. Liksom för *E coli* var samtliga *klebsiella* isolerade på IVA och i blododlingar i E-län under 1994 känsliga för imipenem och aminoglykosid.

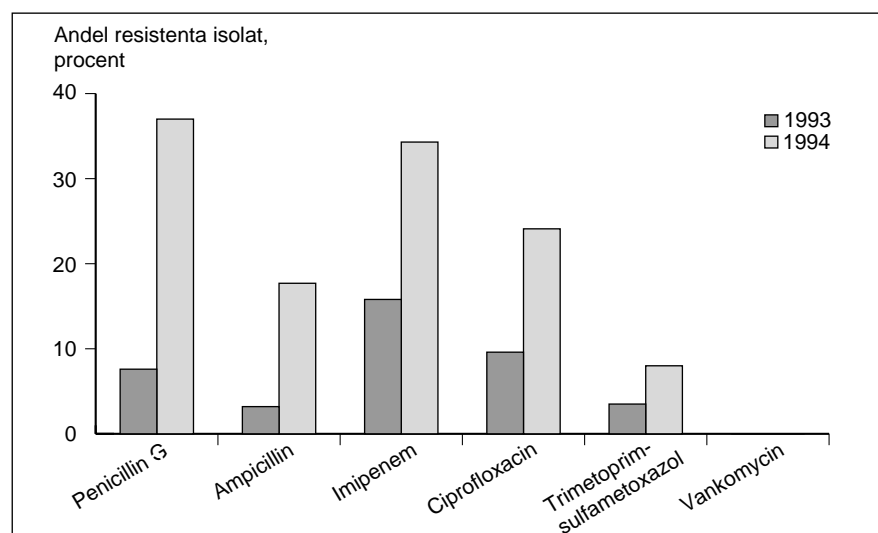
I blododlingsstudien från 1992 [6] och i RAF-Ms studie 1994 var cefuroximresistensen 6,0 respektive 6,9 procent, vilket är något lägre än de 8,9 procent cefuroximresistent *klebsiella* som sågs i blododlingar i Östergötland 1994. Däremot har vi ännu ej så hög ciprofloxacinresistens för *klebsiella* i blododlingarna (1,6 procent 1994) som i den

Tabell II. Fördelning av undersökta isolat vid fyra intensivvårdsavdelningar vid Universitetssjukhuset, Linköping, under 1993 och 1994 samt blodisolat under samma perioder.

	1993		1994	
	IVA-isolat	Blodisolat	IVA-isolat	Blodisolat
Enterobacter	71	22	128	40
Escherichia coli	101	123	116	160
Klebsiella	54	37	96	64
Pseudomonas aeruginosa	123	22	54	16
Staphylococcus aureus	192	137	189	127
Koagulasnegativa				
Stafylokokker	479	299	484	307
Enterokocker	157	53	175	43
Totalt	1 177	693	1 242	757

Tabell III. Förbrukning av antibiotika vid allmän-IVA, brännskade-IVA, neurokirurg-IVA och thorax-IVA vid Universitetssjukhuset i Linköping 1994 i jämförelse med 1993 [Sune Lindgren, pers medd Linköping, 1995]. (DDD = definierade dygnsdoser).

	Förbrukning 1994, DDD	Förändring i procent jämfört med 1993
Penicillinasstabil pc	3 720	-15
Cefalosporin	3 007	+13
Kinoloner	954	+22
Vankomycin	863	+111
Penicillin G/V	701	+28
Imipenem/cilastatin	587	+55
Makrolider	528	-21
Imidazolderivat	383	+25
Bredspektrumpenicilliner	377	-30
Klindamycin	351	+1
Aminoglykosider	349	-26
Piperacillin/Tozabactam	149	-
Trimetoprim-sulfa	106	-26
Tetracykliner	70	-36
Trimetoprim	14	-64
Fucidin	5	-55
Aztreonam	2	-86
Totalt	12 171	+3



Figur 2. Andel resistenta enterokocker isolerade på fyra intensivvårdsavdelningar vid Universitetssjukhuset, Linköping, 1993 och 1994.

svenska blododlingsstudien från 1992 (5,0 procent) [6] eller i RAF-M-studien från 1994 (7,0 procent). En ökande kinolonresistens kan emellertid förväntas

även hos oss om den ökade kinolonanvändningen, både i öppen och slutenvård, inte bromsas. Tänkbar empirisk behandling vid svår klebsiellainfektion på IVA är, med hänsyn till det lokala resistensläget, en karbapenem med eller utan initialt tillägg av en aminoglykosid.

Om man vid svår klebsiellainfektion väljer en cefalosporin av andra eller tredje generationen (cefuroxim, cefotaxim, ceftazidim) eller piperacillin/tazobaktam bör man dock kombinera med en aminoglykosid tills svar på resistensbestämning erhållits.

Fjärde generationens cefalosporin (cefepim eller cefpirom) kan tänkas vara ett alternativ, liksom för E coli, då dessa är mera motståndskraftiga mot betalaktamaser med utvidgat spektrum [7, 8], men dessa är inte undersökta i denna studie.

Resistensen mot andra och tredje generationens cefalosporiner hos klebsiella beror troligen på höggradig betalaktamasproduktion eller nya betalaktamaser med utvidgat spektrum [7,8].

Pseudomonas aeruginosa. Imipenemresistensen var 1993 4,5 procent och 1994 6,2 procent för *Pseudomonas aeruginosa* i blododlingar i Östergötland, vilket är i nivå med resultaten i både den svenska blododlingsstudien (5,0 procent) och RAF-M-studien (4,7 procent). Imipenemresistensen var för IVA-isolaten 16,8 procent 1993 och 9,3 procent 1994, varför vi för närvarande inte rekommenderar imipenem på IVA vid misstanke om *Pseudomonas aeruginosa*-infektion.

Samtliga blodisolat i E-län med *Pseudomonas aeruginosa* var 1993 och 1994 känsliga för ceftazidim, ciprofloxacin, piperacillin och tobramycin. Alla *Pseudomonas aeruginosa*-isolat från IVA var under samma tid känsliga för ceftazidim. Ca 2 procent av IVA-isolaten 1994 var dock resistenta mot ciprofloxacin och tobramycin.

Vid svår *Pseudomonas aeruginosa*-infektion föreslår vi i första hand ceftazidim i kombination med tobramycin före resistensbestämning.

Grampositiva bakterier

Enterokocker. Mellan 1993 och 1994 ses en ökning av ampicillinresistens hos enterokocker i blododlingar från 11,3 procent till 18,6 procent (Figur 5). Ökningen beror på att andelen *Enterococcus faecium* av totalantalet enterokocker har ökat från 13,2 procent 1993 till 32,6 procent 1994. Motsvarande ökning av ampicillinresistensen hos enterokockerna ses även i odlingarna från IVA (Figur 2) och beror troligen på en motsvarande förskjutning från *Enterococcus faecalis* till *Enterococcus faecium*.

Ampicillinresistensen hos *Enterococcus faecium* betingas av en kromosomal resistens och är inte som hos *Enterococcus faecalis* orsakad av plasmidmedierad betalaktamasproduktion. Spridning av *Enterococcus faecalis*-

stammar med plasmidmedierad betalaktamasproduktion är bl a i USA ett ökande problem [1]; sådana stammar har ännu inte isolerats i Sverige.

Den höga ampicillinresistensen hos enterokocker i Östergötland skall jämföras med endast 0,8 procent ampicillinresistenta enterokocker i RAF-Ms studie. Den stigande förekomsten av ampicillinresistenta *Enterococcus faecium* i Östergötland medför att patienter med enterokockinfektioner i ökande omfattning bör isoleras för att undvika smittspridning.

På grund av ovanstående tvingas vi behandla med vankomycin vid septiska enterokockinfektioner innan isolaten är typade eller resistensbestämda.

Koagulasnegativa stafylokocker, KNS. De KNS som isolerats på IVA var både 1993 och 1994 till ca 75 procent resistenta mot oxacillin, dvs resistenta mot alla betalaktamantibiotika (Figur 3). Andelen oxacillinresistenta blododlingsisolat i Östergötland ökade från 44,5 procent 1993 till 51,0 procent 1994 (Figur 6). I blododlingarna från blododlingsstudien var 37,0 procent av KNS oxacillinresistenta [6]. KNS är mycket ofta en kontamination i blod- och sårodlingar.

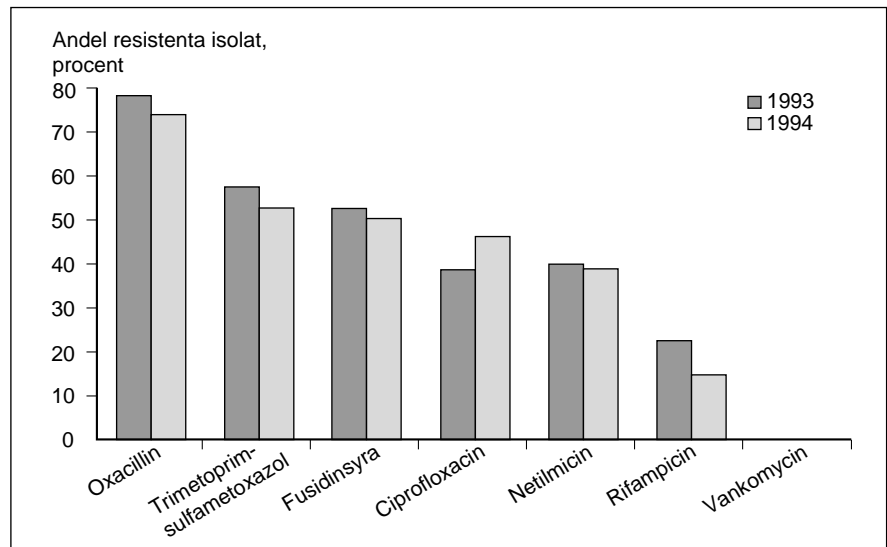
75 procent oxacillinresistens för KNS på IVA innebär att man måste ha restriktiva indikationer för insättande av antibiotika då det enda alternativet är vankomycin. Många gånger kan en enskilda blododling med KNS åtgärdas med expektans eller kanske CVK-byte, såvida patienten inte har en främmande kropp inopererad eller är uttalat immunsupprimerad.

Staphylococcus aureus. Förutom något enskilda fall med meticillin(oxacillin)-resistenta *Staphylococcus aureus* förelåg inga problem i Östergötland. Dock fanns 1994 en ca 4-procentig resistensnivå för ciprofloxacilin i blodisolaten i E-län och på IVA, vilket är i nivå med resultaten från den svenska blododlingsstudien [6].

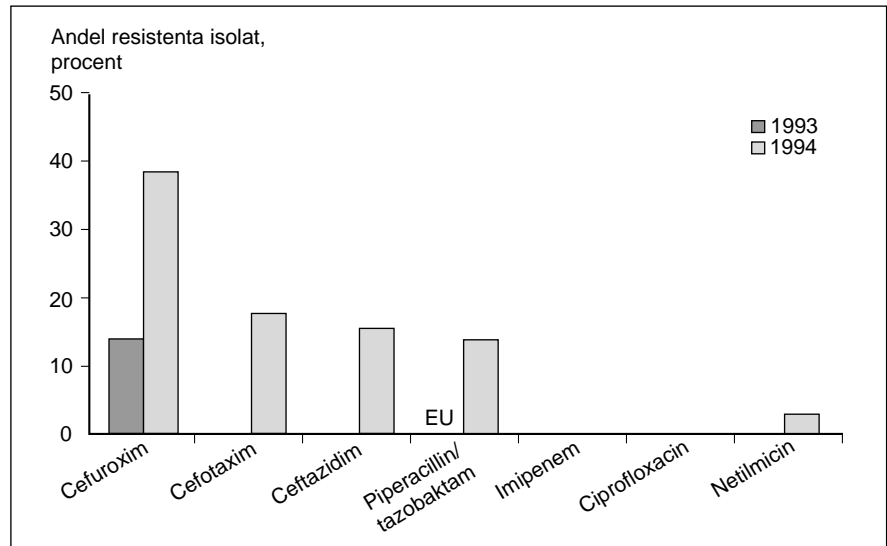
Av blodisolaten med *Staphylococcus aureus* var 1994 3,9 procent resistenta mot fucidin, 3,1 procent mot klindamycin och 0,8 procent mot rifampicin. Däremot var alla blodisolat i Östergötland och alla IVA-isolat känsliga för aminoglykosid. Mot bakgrund av resistensläget i Östergötland är därför oxacillin med eller utan aminoglykosid lämplig empirisk behandling vid svår *Staphylococcus aureus*-infektion.

Fördubblad förbrukning av vankomycin

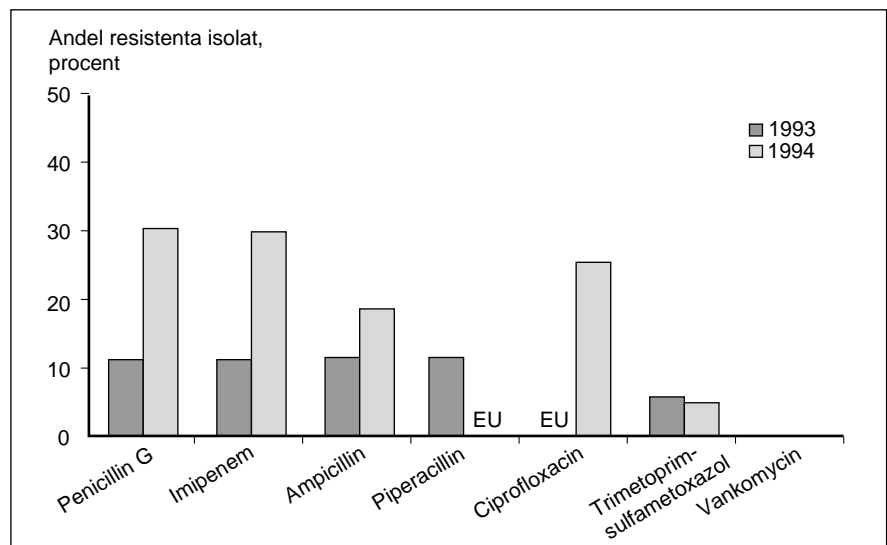
Penicillinastabila penicilliner och cefalosporiner var de två i särklass mest använda antibiotika i Linköping med 15



Figur 3. Andel resistenta koagulasnegativa stafylokocker isolerade på fyra intensivvårdsavdelningar vid Universitetssjukhuset, Linköping, 1993 och 1994.



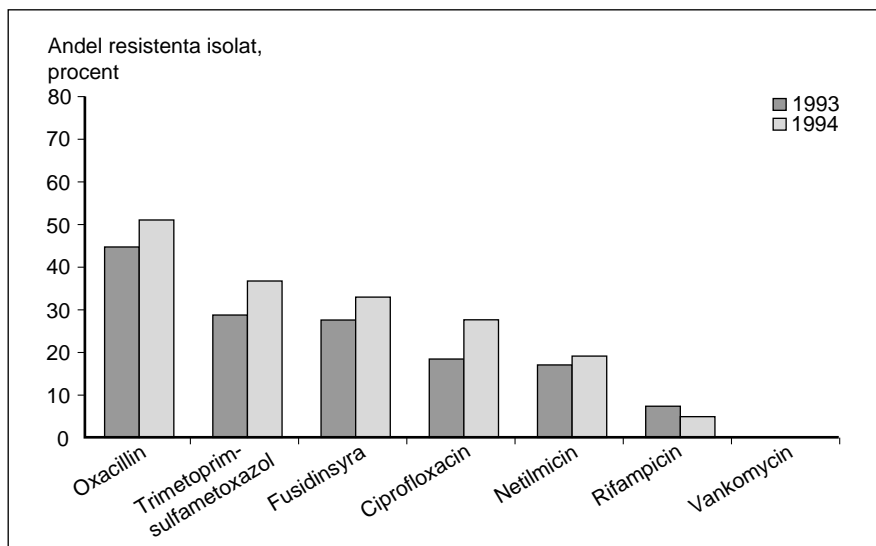
Figur 4. Andel resistenta enterobakterer isolerade i blododlingar i Östergötland under 1993 och 1994. EU = ej undersökt.



Figur 5. Andel resistenta enterokocker isolerade i blododlingar i Östergötland 1993 och 1994. EU = ej undersökt.

ANNONS

ANNONS



Figur 6. Andel resistent koagulas-negativa stafylokocker isolerade i blododlingar i Östergötland 1993 och 1994.

procent minskad respektive 13 procent ökad användning under 1993 jämfört med 1994 (Tabell III).

Förbrukningen av vankomycin har mer än fördubblats (Tabell III), vilket sannolikt beror på den höga nivån av oxacillinresistens hos KNS; även ökade problem med ampicillinresistenta enterokocker kan ha bidragit till detta. Eftersom IVA-patienterna ofta blir koloniserade med oxacillinresistenta KNS utan att dessa ger klinisk infektion bör vankomycin endast ges på strikta indikationer.

Imipenemförbrukningen ökade med 55 procent och kinolonkonsumtionen med 22 procent (Tabell III), vilket sannolikt beror på de ökade problemen med resistent gramnegativa tarmbakterier. En hög karbapenemförbrukning innebär en risk för selektion av de naturligt karbapenemresistenta *Stenotrophomonas* (*Xanthomonas*) *malto*filia. Om den stora kinolonförbrukningen i öppenvården [9] inte reduceras kan dock en ökad kinolonresistens för de gramnegativa bakterierna förväntas, något som redan rapporterats från andra delar av Europa [10, 11].

Förbrukningen av aminoglykosider har minskat på IVA trots avsaknaden av resistens hos flertalet av de gramnegativa bakterierna. En ökad användning av aminoglykosider (i en dos per dygn till njurfriska) tillsammans med betalaktamantibiotika vid initial behandling av svåra gramnegativa infektioner är adekvat mot bakgrund av resistenssituationen i E-län.

Konklusion

Ett ökat växelbruk av antibiotika på intensivvårdsavdelningarna, så strikta antibiotikaindikationer som möjligt och

isolering av patienter med resistentastammar är nödvändiga åtgärder för att minska risken för resistensutveckling. En lokal övervakning av resistensläget i kombination med uppgifter om lokal antibiotikaförbrukning behövs för att kunna optimera behandlingen.

Litteratur

1. Neu HC. The crisis in antibiotic resistance. *Science* 1992; 257: 1064-73.
2. Cohen ML. Epidemiology of drug resistance: Implications for a post-antimicrobial era. *Science* 1992; 257: 1050-5.
3. Tomasz A. Multiple-antibiotic-resistant pathogenic bacteria. *N Engl J Med* 1994; 330: 1247-51.
4. Gould IM. Risk factors for acquisition of multiply drug-resistant gram-negative bacteria. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994; 13(suppl 1): 30-8.
5. Dornbusch K and the European Study Group on Antibiotic Resistance. Resistance to betalactam antibiotics and ciprofloxacin in gram-negative bacilli and staphylococci isolated from blood: a European collaborative study. *J Antimicrob Chemother* 1990; 26: 269-78.
6. Olsson-Liljequist B, Burman LG. Susceptibility of Swedish blood isolates to piperacillin-tazobactam compared with other antibiotics in 1992. In: Einhorn J, Nord CE, Norrby RS, eds. Recent advances in chemotherapy, antibacterial chemotherapy and bacterial infections. American Society for Microbiology. 1994:191-2.
7. Sanders CC. Cefepime: The next generation? *Clin Infect Dis* 1993; 17: 369-79.
8. Sirot D. Extended-spectrum plasmid-mediated betalactamases. *J Antimicrob Chemother* 1995; 36(suppl A): 19-34.
9. Norrby R. Bruket av antibiotika sakta på väg nedåt. Fortfarande överanvänds flera preparat. *Läkartidningen* 1995; 92: 1893-9.
10. Kern WV, Andriof E, Oethinger M, Kern P, Hacker J, Marre R. Emergence of fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* at a cancer center. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38: 681-7.
11. Kreseken M, Hafner D, Mittermayer H, Verbist L, Bergogne-Berezin E, Giamarelou H et al. Prevalence of fluoroquinolone resistance in Europe. *Infection* 1994; 22 (suppl): 90-8.

Summary

Antibiotics Increased resistance among enterococci and enterobacteriaceae.

Läkartidningen 1996; 93: 148-54

A survey of bacterial resistance rates in four intensive care units (ICU) at a Swedish university hospital showed an increase of ampicillin resistant enterococci from 3.2 percent 1993 to 17.7 percent 1994. This increase of ampicillin-resistant enterococci was due to an increase of *Enterococcus faecium* with chromosomal ampicillin resistance. The survey also showed a relative high level of cephalosporine resistance, at the ICUs, among *Enterobacter* spp and to some extent among *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp. A simultaneously performed survey of all blood isolates from the four hospitals in the county revealed the same development of resistance but the resistance rates were lower compared with the ICUs. To reduce the spread of resistant bacterial isolates there is a need for decreased and optimized antibiotic consumption as well as isolation of patients infected with resistant isolates.

Correspondence: Håkan Hanberger, MD, Dept of Infectious diseases, University hospital, S-581 85 Linköping, Sweden.