

Vårdrelaterade infektioner med multiresistenta bakterier – inte bara stafylokocker



JOHAN PETERSSON, avdelningsläkare, anesthesi- och intensivvårdskliniken

joohan.pettersson@karolinska.se

CHRISTIAN G GISKE, ST-läkare, klinisk mikrobiologi

EWA AUFWERBER, bitr över-

läkare, infektionskliniken

HANS JÖRBECK,

hygienöverläkare, klinisk

mikrobiologi; samtliga vid

Karolinska Universitetssjukhuset

Solna

Vårdrelaterade infektioner orsakade av multiresistenta bakterier är ett växande problem, framför allt i utomnordiska länder [1-5]. Mest omtalade är infektioner med meticillinresistenta *Staphylococcus aureus* (MRSA), medan vankomycinresistenta enterokocker och gramnegativa bakterier med bred antibiotikaresistens uppmärksammas alltmer [3, 4, 6-8]. Infektioner med multiresistenta bakterier förekommer som enstaka fall men också som lokala utbrott orsakade av spridning av bakterier inom eller mellan sjukvårdsinrättningar [2, 9-12].

I den här artikeln vill vi med två fallbeskrivningar uppmärksamma att problemet med multiresistenta bakterier och risken för spridning av dessa via patienter som sjukhusvårdats i annat land inte är begränsat till MRSA.

Fall 1

Patienten är en 30-årig, tidigare frisk man som vid tillfället för flodvågskatastrofen den 26 december 2004 (dag 1) semestrade i Thailand. Vid flodvågen drabbades han av ett drunkningstillbud. Vid ankomsten till sjukhus, 1-2 timmar efter flodvågen, intuberas han omgående och behandlades därefter med respirator under hela vårdtiden i Thailand. Förutom en djup sårskada på vänster underben ådrog han sig i övrigt endast ytliga hudskador.

Fem dagar efter flodvågen transporterades han tillbaka till Sverige, där vården fortsattes vid Karolinska Universitetssjukhuset Solna. De första två veckorna av intensivvård i Sverige karakteriserades av svår lungsvikt med högt syrgasbehov (55-80 procent) och stela lungor (sänkt compliance). Lungröntgen visade väsentligen stationära, utbredda, bilaterala infiltrat.

Infektionsförlopp. Dag 5 behandlades patienten med metronidazol, ceftazidim och vankomycin. Cefotaxim ersattes efter ett dygn med imipenem. Dag 5-11 var patienten högfebril, C-reaktivt protein (CRP) steg från 310 till 465 mg/l, och lungfunktionen förbättrades inte. Dag 11 visade odlingar från nedre luftvägar och

från såret på vänster underben växt av *Acinetobacter baumannii-calcoaceticus* resistent mot samtliga testade antibiotika.

Empirisk behandling med kolistin startades samma dag. Att stammen var känslig för kolistin verifierades en dag senare. De följande 9 dagarna avtog febern successivt, och CRP minskade från 353 till 70 mg/l; samtidigt förbättrades också lungfunktionen. Tidigt i förloppet var serumkreatinin 196 µmol/l och kreatininclearance 40 ml/m²/min, njurfunktionen normaliserades sedan samtidigt som patienten behandlades med vankomycin och kolistin. På grund av utebliven förbättring av lungfunktionen startades steroidbehandling dag 27. Lungfunktionen förbättrades därefter snabbt, och respiratorbehandlingen kunde avslutas dag 30. Rehabilitering fortsatte fram till hösten 2005.

Fall 2

Patienten är en 27-årig, tidigare frisk kvinna som var på semester i Thailand vid tillfället för flodvågskatastrofen. Hon ådrog sig i samband med flodvågen (dag 1) omfattande, djupa lacera-tionsskador på båda nedre extremiteterna och en öppen fotledsfraktur. Under den första veckan vårdades hon på tre olika lokala sjukhus. Efter 4-5 dagar försämrades tillståndet, med tilltagande lokala och generella infektionssymtom.

Patienten transporterades hem till Sverige, och från den 2 januari (dag 9) fortsattes vården vid Karolinska Universitetssjukhuset Solna. En första revision av sårskadorna genomfördes omedelbart vid ankomsten. Patienten var därefter fortsatt intuberad till dag 19, initialt på grund av smärtlindringsproblem och senare på grund av pneumoni.

Infektionsförlopp. Vid avresan från Thailand pågick behandling med ciprofloxacin och klindamycin. Ciprofloxacin ersattes sedan först med imipenem och senare med meropenem. De följande dagarna försämrades tillståndet med stigande CRP, tecken på nedre luftvägsinfektion och infektion av mjukdelsskadorna. Från dag 12 kompletterades antibiotikabehandlingen med kolistin, då odlingarna från dag 11 visat växt av *A baumannii-calcoaceticus* resistent mot samtliga testade antibiotika förutom kolistin. De följande fyra dyggen förbättrades det kliniska tillståndet, och CRP minskade från 317 till 64 mg/l.

Under de första tre veckorna i Sverige krävdes fortsatt intensivvård. Multiresistenta *A baumannii-calcoaceticus* isolerades från sårskadorna vid upprepad tillfällen. Sent i förloppet isolerades även en kolistinresistent stam. Behandlingen med kolistin fortsattes till dag 48, vilket motsvarar 37 dygns behandling. Serumkreatinin och kreatininclearance var från början normala och försämrades aldrig påtagligt under vårdtiden.

Under vårdtiden uppträdde distinkta neurogena smärtor med en brännande känsla i båda fötterna. Smärtorna bedömdes vara utlösta av en toxisk nervpåverkan av läkemedel eller av långvarig sepsis. Behandling med amitriptylin och gabapentin resulterade i god smärtlindring. I december 2005 pågick fortfa-

SAMMANFATTAT

Vårdrelaterade infektioner orsakade av *Acinetobacter* är ett globalt, ökande problem, framför allt bland intensivvårdspatienter.

Karbapenemer är förstahandsval vid antibiotikabehandling, men i många delar av världen har resistens blivit allt vanligare. Detta har lett till

en renässans för kolistin, ett äldre antibiotikum som sällan används på grund av risken för njurpåverkan.

Vård av patienter koloniserade eller infekterade med multiresistenta *Acinetobacter* medför risk för smittspridning och utbrott av vårdrelaterade infektioner.

rande rehabiliteringen, de neurogena smärtorna kvarstår men är mycket lindrigare än tidigare.

Ingen smittspridning mellan patienterna

De två patienterna vårdades under fyra dagar i samma patient-sal. Strikta rutiner för att förhindra smittspridning tillämpades under hela vårdtiden, även innan infektion med multiresisten-ta *Acinetobacter* konstaterades. I *Acinetobacter* isolaten från båda patienterna hittades betalaktamaser med aktivitet mot karbapenemer. Dessa var dock inte identiska, vilket starkt talar emot smittspridning mellan de två patienterna. Inget fall av smittspridning till andra patienter konstaterades.

Acinetobacter – patogen på frammarsch

Acinetobacter species är en heterogen grupp av bakterier, där *A baumannii-calcoaceticus*, ibland förenklat till *A baumannii*, är den kliniskt viktigaste subgruppen [13, 14]. Bakterien har stor förmåga att utveckla antibiotikaresistens. *Acinetobacter* kan förekomma i normalfloran hos friska individer, och de kan kolonisera huden och gastrointestinalkanalen hos såväl patienter som vårdgivare [13]. *Acinetobacter* är opportunistiska patogener, som sällan orsakar samhällsförvärvade infektioner, däremot har de alltmer uppmärksammats som en viktig patogen vid vårdrelaterade infektioner, särskilt hos intensivvårdspatien-ter [4, 6, 13-18]. Europeiska studier har rapporterat att 4 procent av bakterieisolaten från intensivvårdspatienter utgörs av *Acinetobacter*, liksom att *Acinetobacter* orsakar 10 procent av

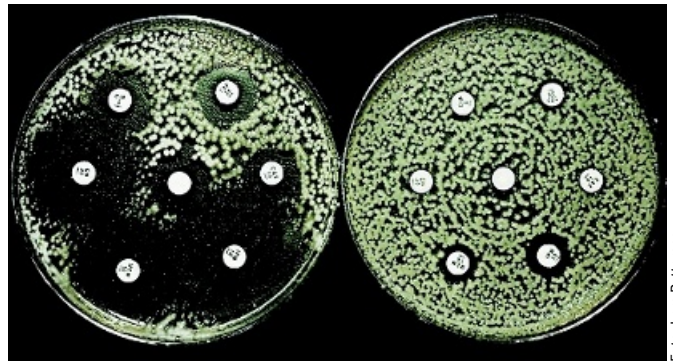


Foto: Lars Petterson

Resistensbestämning av två *Acinetobacter* stammar. Till vänster en stam med typiskt resistensmönster och till höger en multiresistent stam. Denna stam var inte känslig för något testat antibiotikum (ciprofloxacin, piperacillin/tazobaktam, ceftazidim, imipenem, meropenem, gentamicin eller kolistin).

pneumonierna och 8 procent av bakteriemierna hos dessa patienter [19, 20]. Variationen mellan olika enheter är stor; t ex orsakar *Acinetobacter* vid vissa enheter mer än 50 procent av fallen med ventilatorassocierad pneumoni [21].

Acinetobacter orsakar framför allt pneumoni, bakteriemi och hud- och sårinfektioner [13, 14]. Riskfaktorerna för infektioner orsakade av *Acinetobacter* motsvarar dem för infektioner orsakade av *Pseudomonas aeruginosa* och utgörs av bl a tidigare anti-

biotikabehandling och sjukhusvård. Liksom *Ps aeruginosa* är *Acinetobacter* ofta resistenta mot antibiotika med god aktivitet mot övriga gramnegativa patogener – karbapenemer är rekommenderat förstahandsval. [13]. Resistens mot tidigare effektiva antibiotika som cefalosporiner och kinoloner blir allt vanligare, även bland andra gramnegativa patogener [4, 17]. Det har lett till ökad användning av karbapenemer, som följts av ökad resistens också mot denna grupp, även hos *A baumannii-calcoaceticus*.

Multiresistenta *Acinetobacter*

Vårdrelaterade infektioner orsakade av gramnegativa bakterier med bred antibiotikaresistens är ett växande globalt problem, särskilt inom intensivvården [3, 8, 17, 22, 23]. Riskfaktorerna utgörs bl a av tidigare antibiotikabehandling, långvarig respiratorbehandling, långvarig intensivvård och invasiv monitorering [15, 21, 24, 25]. Ett uttryck för detta oroande fenomen är allt fler infektioner orsakade av karbapenemresistenta *Acinetobacter*. Infektioner orsakade av multiresistenta *Acinetobacter* uppträder både som enstaka, sporadiska, fall och som utbrott av ett flertal infektioner inom en eller flera sjukvårdsinrättningar [13], vilket har rapporterats från samtliga världsdelar [26].

I europeiska multicenterstudier har 2–20 procent av *Acinetobacter* isolaten varit resistenta mot karbapenemer [8, 27–29]. 2000–2003 rapporterades resistensmönstret för 129 isolat från svenska intensivvårdsavdelningar till IVA-STRAMA; endast två isolat (1,6 procent) var resistenta mot karbapenemer [30].

Vårdrelaterade infektioner med multiresistenta *Acinetobacter* förekommer i ökande omfattning, också endemiskt [11, 16, 18, 31]. I en studie från New York fann man att 10 procent av alla kliniska gramnegativa isolat utgjordes av *Acinetobacter*. Av dessa var 50 procent resistenta mot alla antibiotika förutom polymyxin B (tillhör samma antibiotikagrupp som kolistin) [18]. I Barcelona fann man att 6–14 procent av intensivvårdspatienterna koloniserades eller infekterades av multiresistenta (inte alla imipenemresistenta) *Acinetobacter* [16]. Karbapenemresistens är vanlig hos *Acinetobacter* i Thailand [32], och det finns också tidigare rapporter om multiresistenta *Acinetobacter* hos tsunamioffer [33].

Behandling med kolistin

Acinetobacter som är resistenta mot karbapenemer är ofta resistenta också mot andra antibiotika. Behandlingsalternativen kan därför vara mycket få. Det mest beprövade är kolistin (polymyxin E). Andra alternativ är polymyxin B och sulbaktam (ej tillgängliga i Sverige) [4, 17, 34, 35]. Jämfört med kolistin är erfarenheter av sulbaktam vid livshotande infektioner begränsade. Vissa karbapenemresistenta stammar är också känsliga för tigecyklin [36], ett tetracyklinderivat som nyligen registrerats i Sverige.

Kolistin introducerades på 1950-talet men ersattes senare med antibiotika med färre biverkningar. Den ökade förekomsten av multiresistenta *Acinetobacter* och *Ps aeruginosa* har lett till att preparatet fått en renässans [37–42]. Kolistin finns tillgängligt i två former, »kolistinsulfat«, som enbart används för lokalbehandling, och »kolistinnatriummetansulfonat« för parenteralt bruk. Den senare formen används också för inhalationsbehandling och har i ett fåtal fall även administrerats intratekalt [34, 43]. Hos en av våra patienter fann vi vid ett tillfälle *Acinetobacter* resistenta även mot kolistin, vilket också rapporterats tidigare [11, 18, 31].

Njurfunktionen försämras hos 0–27 procent av patienterna med normal njurfunktion innan kolistinbehandling påbörjas [34, 41, 42, 44–49]. I flera studier har man dock visat att försämrad njurfunktion inte är vanligare vid behandling med kolistin än vid behandling med andra antibiotika [37, 50]. Den njurtoxiska effekten anses vara dosberoende och reversibel om behandlingen avslutas tidigt, men irreversibel njurpåverkan har

FAKTA 1

Kolistin

- Försäljningsnamn: Colimycin (Lundbeck), licenspreparat.
- Indikation: Infektioner med gramnegativa bakterier känsliga för kolistin men resistenta mot mindre toxiska antibiotika.
- Dosering: Se angivna källor.
- Försiktighet: Bör ej kombineras med andra nefrotoxiska läkemedel.
- Biverkningar: Nefrotoxicitet, neurotoxicitet. Vanligast vid nedsatt njurfunktion och vid höga doser.
- Verkningsmekanism: Binder till lipopolysackarider i det yttre cellmembranet, vilket leder till ökad membranpermeabilitet, läckage av cellinnehåll och celldöd.
- Antimikrobiellt spektrum: Med vissa undantag (bl a *Proteus* och *Serratia* spp) baktericid effekt mot gramnegativa stavbakterier.
- Farmakokinetik: Absorberas ej vid oral tillförsel. Elimineras till största delen ometaboliserat via njurarna (glomerulär filtration).
- Källor: Falagas ME, et al [34], produktinformation Colimycin (Lundbeck), www.felleskatalogen.no www.bnf.org.

rapporterats [34, 44]. Försämrad njurfunktion i samband med kolistinbehandling förekommer oftare hos patienter med nedsatt njurfunktion före behandlingsstart [41, 46, 47]. En av våra patienter drabbades av neurogena smärtor. De senaste åren har erfarenheterna från kolistinbehandling av ett relativt stort antal intensivvårdspatienter redovisats [34, 37, 41, 45–48, 50]. I flertalet rapporter förnekas förekomsten av kliniska tecken på neurotoxicitet. En studie utvärderade tolv kolistinbehandlade patienter med neurofysiologisk diagnostik, och hos sex av tolv (50 procent) fann man tecken på intensivvårdsrelaterad polyneuropati. Motsvarande fynd återfanns hos två av fem (40 procent) patienter behandlade med andra antibiotika [37].

I djurförsök har kolistin visats ha en sämre terapeutisk effekt än förväntat [51]. Synergieffekter har påvisats när kolistin kombinerades med andra antibiotika, trots att stammarna primärt var resistenta mot dessa antibiotika. Detta gäller framför allt karbapenemer och rifampicin [52–54]. I flera kliniska studier har kolistin kombinerats med karbapenemer, vilket kan ha bidragit till det gynnsamma behandlingsresultatet.

Prevention av smittspridning

Acinetobacter har hittats i odlingar från olika objekt i sjukvårdsmiljön, t ex dörrhandtag, golv, sängkläder, handfat och luftbefuktare [55–59]. Bakterierna har förmåga att överleva upp till 30 dagar på fasta ytor, vilket ökar risken för smittspridning när sjukhusmiljön kontaminerats [60]. Ett flertal utbrott av vårdrelaterade infektioner har kopplats till kontamination av vårdmiljön; t ex har otillräcklig desinfektion av utrustning för andningsstöd lett till smittspridning [61–63].

Såväl patienter som vårdgivare kan koloniserars av *Acinetobacter* – direkt och indirekt kontaktsmitta är den vanligaste smittvägen. Smittspridning har dokumenterats när patienter flyttats mellan intensivvårdsavdelningar i olika länder [12].

Utbrott av *Acinetobacter* orsakade infektioner är ofta orsakade av en enda klon, vilket talar för att bristande följsamhet till hygienrutiner bidrar till smittspridningen [6, 16, 59, 64, 65]. Spridning förebyggs därför framför allt med strikt tillämpning av sådana rutiner, vilket har visats minska smittspridningen [16, 55]. Dokumentet »Multiresistenta bakterier – ett svenskt vårdprogram« [66] talar även om multiresistenta gramnegativa bakterier. Risken för kolonisering av eller infektion med multiresistenta gramnegativa bakterier är störst för patienter som sjukhusvårdats utanför Skandinavien. Vårdprogrammet re-

kommenderar att dessa patienter ska screenodlas och vårdas på enkelrum till dess att odlingsresultat föreligger.

Konklusion

Vårdrelaterade infektioner orsakade av multiresistenta Acinetobacter är ett exempel på att multiresistenta gramnegativa bakterier är ett ökande internationellt problem. Det är troligt att sådana infektioner kommer att bli allt vanligare även inom svensk sjukhusvård, framför allt hos patienter som sjukhusvårdats utomlands. Omhändertagandet av dessa patienter kräver kunskap om tillgängliga behandlingsalternativ och strikt tillämpning av förebyggande åtgärder för att förhindra smittspridning.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

REFERENSER

3. Canton R, Coque TM, Baquero F. Multi-resistant Gram-negative bacilli: from epidemics to endemics. *Curr Opin Infect Dis.* 2003;16(4):315-25.
4. Clark NM, Patterson J, Lynch JP 3rd. Antimicrobial resistance among gram-negative organisms in the intensive care unit. *Curr Opin Crit Care.* 2003;9(5):413-23.
5. Livermore DM. The need for new antibiotics. *Clin Microbiol Infect.* 2004;10(Suppl 4):1-9.
6. Coelho J, Woodford N, Turton J, Livermore DM. Multiresistant acinetobacter in the UK: how big a threat? *J Hosp Infect.* 2004;58(3):167-9.
12. Schulte B, Goerke C, Weyrich P, Grobner S, Bahrs C, Wolz C, et al. Clonal spread of meropenem-resistant Acinetobacter baumannii strains in hospitals in the Mediterranean region and transmission to South-west Germany. *J Hosp Infect.* 2005;61(4):356-7.
13. Bergogne-Berezin E. The increasing role of Acinetobacter species as nosocomial pathogens. *Curr Infect Dis Rep.* 2001;3(5):440-4.
14. Bergogne-Berezin E, Towner KJ. Acinetobacter spp. as nosocomial pathogens: microbiological, clinical, and epidemiological features. *Clin Microbiol Rev.* 1996;9(2):148-65.
15. Abbo A, Navon-Venezia S, Hammer-Muntz O, Krichali T, Siegman-Igra Y, Carmeli Y. Multidrug-resistant Acinetobacter baumannii. *Emerg Infect Dis.* 2005;11(1):22-9.
16. Corbella X, Montero A, Pujol M, Dominguez MA, Ayats J, Argerich MJ, et al. Emergence and rapid spread of carbapenem resistance during a large and sustained hospital outbreak of multiresistant Acinetobacter baumannii. *J Clin Microbiol.* 2000;38(11):4086-95.
17. Waterer GW, Wunderink RG. Increasing threat of Gram-negative bacteria. *Crit Care Med.* 2001;29(4 Suppl):N75-81.
18. Manikal VM, Landman D, Saurina G, Oydna E, Lal H, Quale J. Endemic carbapenem-resistant Acinetobacter species in Brooklyn, New York: citywide prevalence, interinstitutional spread, and relation to antibiotic usage. *Clin Infect Dis.* 2000;31(1):101-6.
19. Fluit AC, Verhoef J, Schmitz FJ. Frequency of isolation and antimicrobial resistance of gram-negative and gram-positive bacteria from patients in intensive care units of 25 European university hospitals participating in the European arm of the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program 1997-1998. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2001;20(9):617-25.
20. Spencer RC. Predominant pathogens found in the European Prevalence of Infection in Intensive Care Study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1996;15(4):281-5.
21. Garnacho-Montero J, Ortiz-Leyba C, Fernandez-Hinojosa E, Aldabopallas T, Cayuela A, Marquez-Vacarro JA, et al. Acinetobacter baumannii ventilator-associated pneumonia: epidemiological and clinical findings. *Intensive Care Med.* 2005;31(5):649-55.
23. Hanberger H, Diekema D, Fluit A, Jones R, Struelens M, Spencer R, et al. Surveillance of antibiotic resistance in European ICUs. *J Hosp Infect.* 2001;48(3):161-76.
34. Falagas ME, Kasiakou SK. Colistin: the revival of polymyxins for the management of multidrug-resistant gram-negative bacterial infections. *Clin Infect Dis.* 2005;40(9):1333-41.
37. Garnacho-Montero J, Ortiz-Leyba C, Jimenez-Jimenez FJ, Barrero-Almodovar AE, Garcia-Garmendia JL, Bernabeu-Wittel IM, et al. Treatment of multidrug-resistant Acinetobacter baumannii ventilator-associated pneumonia (VAP) with intravenous colistin: a comparison with imipenem-susceptible VAP. *Clin Infect Dis.* 2003;36(9):1111-8.
40. Li J, Nation RL, Milne RW, Turnidge JD, Coulthard K. Evaluation of colistin as an agent against multi-resistant Gram-negative bacteria. *Int J Antimicrob Agents.* 2005;25:11-25.
50. Reina R, Estenssoro E, Sáenz G, Canales HS, Gonzalvo R, Vidal G, et al. Safety and efficacy of colistin in Acinetobacter and Pseudomonas infections: a prospective cohort study. *Intensive Care Med.* 2005;31(5):1058-65.
66. Referensgruppen för antibiotikafrågor (RAF), Strategigruppen för rationell antibiotikaanvändning och minskad antibiotikaresistens (STRAMA) och Svensk förening för Vårdhygien (SFVH). Multiresistenta bakterier – ett svenskt vårdprogram, 2005. <http://www.srga.org/MRB/index.html>, november 2005.