

■ KATSAUS

JARI JALAVA

FT, dosentti, laboratoriopäällikkö
Terveyden ja hyvinvoinnin laitos,
mikrobilääkeresistenssiyksikkö
jari.jalava@thl.fi

ESA RINTALA

dosentti, yllääkäri
Varsinais-Suomen
sairaanhoitopiiri, sairaalahygienia-
ja infektion torjuntayksikkö

OUTI LYYTIKÄINEN

dosentti, yllääkäri
Terveyden ja hyvinvoinnin laitos,
tartuntatautiin torjuntayksikkö

ESBL-entsyymejä tuottavien enterobakteerien torjunta on syytä suunnitella uudella tavalla

- Laajakirjaisia beetalaktamaasientsyymejä (ESBL) tuottavat enterobakteerit ovat kasvava kliininen ongelma. Niiden aiheuttamiin infektioihin liittyy lisääntynyttä kuolleisuutta, pidempiä hoitoaikoja ja korkeampia hoitokustannuksia.
- ESBL-entsyymejä tuottavien enterobakteerien epidemiologia on monimutkainen. Näitä bakteereja esiintyy sairaaloissa ja pitkäaikaishoitolaitoksissa, mutta niitä löydetään myös infektioissa, jotka ovat saaneet alkunsa terveydenhuollon ulkopuolella.
- ESBL:n leviämisen torjunta on erityisen tärkeää erikoissairaanhoitoa antavissa sairaaloissa ja riskiyksiköissä, joissa nämä bakteerit voivat aiheuttaa potilaille vakavia infektioita. Toisaalta epidemiologinen tilanne antaa aiheutta arvioida torjuntatoimia uudella tavalla, sillä perinteiset torjuntaohjeet eivät ole suoraan sovellettavissa.

KIRJALLISUUTTA

- 1 Velasco C, Rodriguez-Bano J, Garcia L ym. Eradication of an extensive outbreak in a neonatal unit caused by two sequential Klebsiella pneumoniae clones harbouring related plasmids encoding an extended-spectrum beta-lactamase. *J Hosp Infect* 2009;73:157–63.
- 2 Woodford N, Ward ME, Kaufmann ME ym. Community and hospital spread of Escherichia coli producing CTX-M extended-spectrum beta-lactamases in the UK. *J Antimicrob Chemother* 2004;54:735–43.
- 3 Schwaber MJ, Carmeli Y. Mortality and delay in effective therapy associated with extended-spectrum beta-lactamase production in Enterobacteriaceae bacteraemia: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2007;60:913–20.
- 4 Rottier WC, Ammerlaan HS, Bonten MJ. Effects of confounders and intermediates on the association of bacteraemia caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae and patient outcome: a meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2012;67:1311–20.
- 5 Nordmann P, Naas T, Poirel L. Global spread of Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Emerg Infect Dis* 2011;17:1791–8.
- 6 Romero L, Lopez L, Rodriguez-Bano J ym. Long-term study of the frequency of Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae isolates producing extended-spectrum beta-lactamases. *Clin Microbiol Infect* 2005;11:625–31.

Bakteerien tuottamat beetalaktamaasientsyymit voivat hajottaa mikrobilääkkeitä, joissa on beetalaktaamiringas, kuten penisilliinejä. Laajakirjoiset beetalaktamaasit (extended-spectrum β -lactamases, ESBL) pystyvät lisäksi hajottamaan kefalosporiineja (esim. keftriaksoni), mutta ne eivät hajota karbapeneemejä (imipeneemi, meropenemi, ertapeneemi). Karbapenemaasit ovat beetalaktamaaseja, jotka hajottavat penisilliinien ja kefalosporiinien lisäksi karbapeneemejäkin. ESBL-geenejä esiintyy gramnegatiivisissa suolistomikrobiston bakteereissa eli enterobakteereissa. Kliinisesti merkittävimpiä ovat ESBL-entsyymejä tuottavat Escherichia coli- ja Klebsiella pneumoniae -kannat.

ESBL-geenejä on sekä bakteerien kromosomeissa että plasmideissa, mutta niiden leviäminen tapahtuu plasmidien välityksellä. Resistenssigeenit voivat siirtyä bakteerikannasta ja bakteerilajista toiseen. Epidemian alussa löytyneen bakteerikannan ESBL-geenin siirtyessä eteenpäin toinen kanta tai bakteerilaji jatkaa epidemiaa (1). Tärkeimmät ESBL-geenit ovat nykyään TEM, SHV ja CTX-M.

Kliininen merkitys

ESBL-entsyymejä tuottava enterobakteeri aiheuttaa useimmin rakkotasaisen virtsatieinfektion. Ne voivat aiheuttaa myös mm. vakavia vastasyntyneiden infektioita, pyelonefriitin, ventilaattoripneumonian tai sepsiksen.

ESBL-geeniä kantavat bakteerikannat ovat pe-

nisilliinien ja kefalosporiinien lisäksi usein resistenttejä fluorokinoloneille, trimetopriimille, aminoglykosideille ja tetrasykliineille (2). ESBL-entsyymejä tuottavien bakteerien aiheuttamiin infektioihin on todettu liittyvän lisääntynyttä kuolleisuutta (3,4), mikä johtuu todennäköisesti juuri moniresistenssistä. Näiden bakteerien aiheuttamiin infektioihin empiirisesti aloitettu mikrobilääkehoito on noin viisi kertaa todennäköisemmin tehoton kuin muihin infektioihin aloitettu (3). Erityisen merkittävää tämä on vakavasti sairaiden potilaiden hoidossa, mutta myös tavallisten virtsatieinfektioiden hoito voi olla hankalaa. Silloinkin kun perusterve potilas ei ole hengenvaarassa, ESBL ja siihen liittyvä moniresistenssi voivat pitkittää hoitoaikoja ja lisätä esimerkiksi karbapeneemien käyttöä, mikä puolestaan voi osaltaan vaikuttaa karbapeneemille resistenttien enterobakteerien yleistymiseen (5).

Epidemiologisen tilanteen muuttuminen

Ensimmäiset ESBL-geenit löydettiin jo 1980-luvun alkupuolella. 1990-luvulla tyypillinen ESBL-entsyymejä tuottava bakteeri oli TEM- tai SHV-geenin hankkinut K. pneumoniae, joka aiheutti epidemioita sairaaloissa. 2000-luvulla ESBL-entsyymejä tuottavien bakteerien aiheuttamista infektioista on tullut paitsi sairaaloiden, myös pitkäaikaishoitolaitosten ja avohoidon ongelma.

VERTAISARVIOITU

- 7 Pitout JD, Gregson DB, Church DL, Elsayed S, Laupland KB. Community-wide outbreaks of clonally related CTX-M-14 beta-lactamase-producing *Escherichia coli* strains in the Calgary health region. *J Clin Microbiol* 2005;43:2844–9.
- 8 Rodriguez-Bano J, Navarro MD, Romero L ym. Epidemiology and clinical features of infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in nonhospitalized patients. *J Clin Microbiol* 2004;42:1089–94.
- 9 Ben-Ami R, Schwaber MJ, Navon-Venezia S ym. Influx of extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae into the hospital. *Clin Infect Dis* 2006;42:925–34.
- 10 Rodriguez-Bano J, Navarro MD, Romero L ym. Bacteremia due to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in the CTX-M era: a new clinical challenge. *Clin Infect Dis* 2006;43:1407–14.
- 11 Rooney PJ, O’Leary MC, Loughrey AC ym. Nursing homes as a reservoir of extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing ciprofloxacin-resistant *Escherichia coli*. *J Antimicrob Chemother* 2009;64:635–41.
- 12 Marchaim D, Gottesman T, Schwartz O ym. National multicenter study of predictors and outcomes of bacteremia upon hospital admission caused by Enterobacteriaceae producing extended-spectrum beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54:5099–104.
- 13 Ben-Ami R, Rodriguez-Bano J, Arslan H ym. A multinational survey of risk factors for infection with extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae in nonhospitalized patients. *Clin Infect Dis* 2009;49:682–90.
- 14 Laupland KB, Church DL, Vidakovich J, Mucenski M, Pitout JD. Community-onset extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) producing *Escherichia coli*: importance of international travel. *J Infect* 2008;57:441–8.
- 15 Tangden T, Cars O, Melhus A, Lowdin E. Foreign travel is a major risk factor for colonization with *Escherichia coli* producing CTX-M-type extended-spectrum beta-lactamases: a prospective study with Swedish volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54:3564–8.
- 16 Overdeest I, Willemsen I, Rijnsburger M ym. Extended-spectrum beta-lactamase genes of *Escherichia coli* in chicken meat and humans, The Netherlands. *Emerg Infect Dis* 2011;17:1216–22.
- 17 Stromdahl H, Tham J, Melander E, Walder M, Edquist PJ, Odenholt I. Prevalence of faecal ESBL carriage in the community and in a hospital setting in a county of Southern Sweden. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2011;30:1159–62.

2000-luvun alussa Britanniassa havaittiin ESBL-entsyymejä tuottavien bakteerikantojen nopea lisääntyminen. Kyse oli CTX-M-ryhmän ESBL-geenejä kantavien *E. coli*-kantojen määrän kasvusta (2). Erityisesti yksi kanta levisi erilaisissa hoitolaitoksissa, mutta sitä löydettiin myös avohoidossa alkunsa saaneiden infektioiden yhteydessä (2). Sittemmin useitakin tällaisia kantoja on löydetty sekä sairaalainfektioiden että avohoitolähtöisten infektioiden yhteydessä (6,7). Espanjalaisten ja israelilaisten tutkimusten mukaan ESBL-entsyymejä tuottavien bakteerien aiheuttamista virtsatieinfektioista 45 % (8) ja bakteremiatapauksista noin 20 % (9,10) on saanut alkunsa terveydenhuollon ulkopuolella. CTX-M-ryhmän ESBL-geeniä kantavia *E. coli*-kantoja eristetään yleisesti myös pitkäaikaishoitolaistosten potilaista (9,11).

ESBL-entsyymejä tuottavien *E. coli*-kantojen lisääntymiseen on vaikuttamassa useita tekijöitä. Mikrobilääkkeiden käyttö johtaa resistenttien bakteerikantojen rikastumiseen potilaissa (12,13). Ennen sairastumista tehdyn ulkomaanmatkan on todettu lisäävän huomattavasti todennäköisyyttä, että potilaan infektio on ESBL-entsyymiä tuottavan *E. coli*-kannan aiheuttama. Kanadalaistutkimuksen mukaan riskin suuruuteen vaikutti matkakohde; erityisesti matka Intiaan oli merkittävä riskitekijä (14). Ruotsalaisten vuonna 2010 julkaiseman tutkimus osoitti, että perusterveen henkilön tekemä turistimatka Intiaan tai muihin Aasian maihin lisäsi ESBL-entsyymiä tuottavan *E. coli*-kannan kolonisoitumisen todennäköisyyttä merkittävästi, vaikka matkailijalla ei ollut kontaktia kohdemaan sairaanhoitojärjestelmään (15). Mikrobilääkkeitä käytetään maailmalla paljon eläintuotannossa, ja tämä näkyy myös eläimistä ja elintarvikkeista eristettyjen bakteerien mikrobilääkeresistenssissä. Esimerkiksi yli 90 % Alankomaissa myydyistä broilerinlihasta sisältää ESBL-entsyymejä tuottavia *E. coli*-kantoja. Osa näistä kannoista voi siirtyä osaksi ihmisen suoliston mikrobistoa ja myöhemmin aiheuttaa infektioita (16).

Epidemiologiselle tilanteelle on ominaista ESBL-entsyymejä tuottavien bakteerikantojen, erityisesti *E. coli*-in, kolonisoituminen terveeseen väestöön. Esimerkiksi ruotsalaisista 2–3 % (17), sveitsiläisistä noin 6 % (18) ja briteistä noin 8 % (19) kantaa suolistossaan ESBL-entsyymejä tuottavia bakteerikantoja. Euroopan ulkopuolella on raportoitu terveestä väestöstä hyvinkin

suuria kolonisaatioprosentteja, esimerkiksi Thaimaassa 66 % (20) ja Egyptissä 64 % (21). Suomessa asiaa ei ole tutkittu, mutta osuuden voidaan olettaa olevan eurooppalaista tasoa. Myös MRSA voi kolonisoitua terveeseen väestöön, mutta tuoreen laajan eurooppalaisen tutkimuksen (22) mukaan se on harvinaisempaa: kolonisaatioprosentti vaihteli Ruotsin 0 %:sta esimerkiksi Britannian 0,4 %:iin.

ESBL-entsyymejä tuottavat *K. pneumoniae*-kannat aiheuttavat edelleen enimmäkseen sairaalaeidemiaa (23). Tällaisten *K. pneumoniae*-kantojen aiheuttamia epidemioita on esiintynyt usein laitoksissa, joissa käytetään paljon mikrobilääkkeitä ja joissa hoidetaan esimerkiksi vastustuskyvyllään heikentyneitä potilaita (1).

Tilanne Suomessa

Suomessa on havaittu sama kehitys ESBL-entsyymejä tuottavien bakteerien esiintymisessä kuin muuallakin.

Kliinisen mikrobiologian laboratoriodien yhteistyöverkoston (FiRe) keräämän Finres-raportin perusteella (www.finres.fi) vuonna 2011 verestä eristetyistä *E. coli*-kannoista 4,6 % ja virtsasta eristetyistä kannoista 2,1 % tuotti ESBL-entsyymejä ja *K. pneumoniae*-kannoista vastavasti 1,7 % ja 1,0 %. Vuodesta 2008 alkaen kaikki kolmannen polven kefalosporiineille resistentit ja herkkydeltään heikentyneet *E. coli*- ja *K. pneumoniae*-kannat on ilmoitettu tartuntatautirekisteriin (<http://www3.ktl.fi/>). Näiden kantojen määrät ja verestä eristettyjen kantojen osuudet ovat kasvaneet tasaisesti (taulukko 1).

Torjunnan haasteet

Kansainvälisesti yhtenäistä ESBL:n torjuntaohjeistusta ei toistaiseksi ole. Yleisiä resistenttien bakteerien torjuntaohjeita löytyy, esimerkiksi Yhdysvaltojen CDC:n (Center for Disease Control and Prevention) antamat ohjeet (24). Perinteisesti on ajateltu, että kaikki ESBL-entsyymejä tuottavat Enterobacteriaceae -heimon lajit ovat sairaalahygienian kannalta merkittäviä löydöksiä ja vaativat kaikissa tilanteissa yhtäläiset toimet. Tämä sopi hyvin sairaalaeidemiaan, mutta epidemiologinen tilanne on muuttunut.

Kuviossa 1 on haahmoteltu malli ESBL-entsyymejä tuottavien bakteerikantojen leviämisestä. Terveen väestön oireeton bakteerikolonisaatio, esimerkiksi matkailun seurauksena, aiheuttaa

TAULUKKO 1.

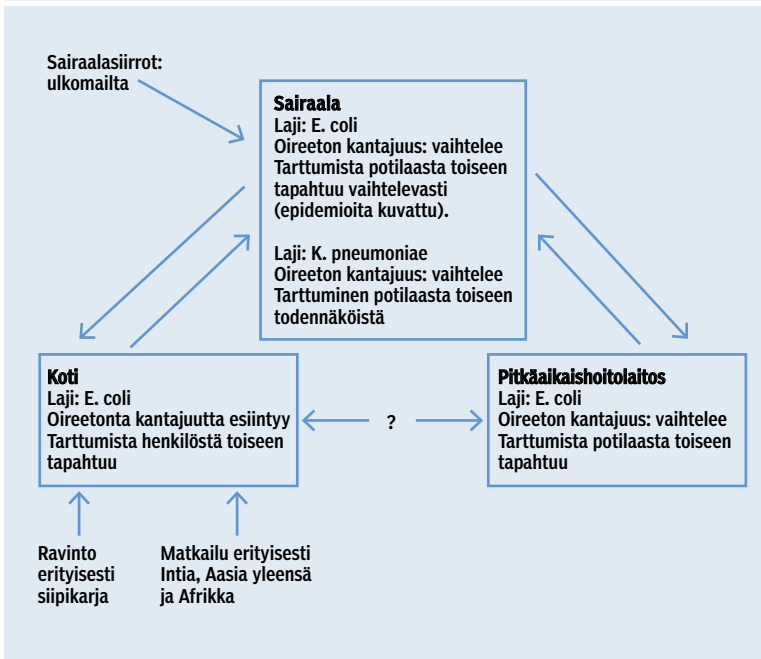
Tartuntatautirekisteriin vuosina 2008–2011 ilmoitettut löydökset E. coli- ja K. pneumoniae -kannoista, joiden herkkyys kolmannen polven kefalosporiineille on heikentynyt.

Vuosi	Kaikki löydökset n	Positiiviset/veriviljelyt n	Positiivisten löydösten osuus %
E. coli			
2008	1 707	42/2813	1,5
2009	2 158	77/2991	2,6
2010	2 522	112/3211	3,5
2011	3 119	150/3473	4,3
K. pneumoniae			
2008	111	4/418	1,0
2009	154	6/480	1,3
2010	184	16/504	3,2
2011	244	16/449	3,6

KUVIO 1.

ESBL-entsyymejä tuottavien bakteerikantojen leviäminen.

Nuolet = mahdollisia tai osoitettuja tartuntatietä,
 ? = mahdollinen tai todennäköinen tartuntatie, julkaistuja tutkimuksia merkityksestä ei ole.
 Ulkomaisista sairaaloista siirretyillä tai ulkomailla sairaalahoitoa saaneilla potilailla on hyvin usein moniresistenttien bakteerien kolonisaatio tai niiden aiheuttama infektio. Varsinkin karbapenemaaseja tuottavien bakteerien tartuntatienä tämä on erittäin merkittävä.



oman haasteensa, joka on otettava huomioon torjuntatoimia mitoitettaessa. Sairaaloissa ja pitkäaikaishoitolaitoksissa tarvitaan omanlaisensa torjuntatoimet, joissa huomioidaan potilasturvallisuus ja potilaiden viihtyvyys. Torjunnan kannalta tärkeitä kysymyksiä ovat ESBL-entsyymejä tuottavaa bakteerikolonisaatiota kantavan tai infekoituneen kosketuseristys, altistuneiden seulonta ja seulontanäytteiden ottaminen osastolle tulevista potilaista. Lisäksi on pohdittava sitä, mikä merkitys ESBL-riskitiedolla on potilaalle itselleen ja miten mikrobilääkkeiden käyttö vaikuttaa ESBL:n leviämiseen.

Torjuntatoimien periaatteet

Satakunnan sairaanhoitopiirin infektioyksikkö teki keväällä 2012 eri sairaanhoitopiirien infektio lääkäreille kyselyn ESBL-entsyymejä tuottavien bakteerien leviämisen torjunnasta. Kyselyyn vastasi infektio lääkäri kolmesta yliopistollisesta sairaanhoitopiiristä ja kuudesta muusta sairaanhoitopiiristä. Kyselyn ja tämänhetkisen tutkimustiedon perusteella hahmotetut torjuntatoimet on lopuksi esitetty taulukossa (taulukko 2).

Karbapenemaaseja tuottavia enterobakteereja, jotka ovat toistaiseksi hyvin harvinaisia Suomessa (25), on pidettävä erikoistapauksena torjuntatoimia mitoitettaessa. Osa näistä kannoista on erittäin resistenttejä ja hyvin tehokkaasti leviäviä, joten mikäli bakteerikanta osoittautuu karbapenemaasia tuottavaksi, on aina välittömästi ryhdyttävä torjuntatoimiin – mukaan lukien kosketuseristys yhden hengen huoneessa ja seulontaviljelyt altistuneista potilaista.

Kosketuseristys

Kaikissa vastanneissa sairaaloissa ESBL-entsyymejä tuottavien bakteerien kantaja hoidetaan kosketuseristyksessä. Koska ESBL:n tärkeimmät leviämistiet sairaalassa ovat yhteiset saniteettitilat, ESBL-kantajaa hoidetaan sairaala- tai laitoshoidon aikana yhden hengen huoneessa, jossa on oma wc ja pesutila. Muutoin hoidossa noudatetaan tavanomaisia varotoimia ja henkilökunnan ja potilaiden hyvää käsihygieniää. Ehdotonta kaikkien kantajien eristämistä pidettiin nykyisessä epidemiologisessa tilanteessa kuitenkin vajavaisten resurssien kannalta ongelmallisena. Yhdeksi vaihtoehdoksi nähtiin eristäminen riskiasastoilla, kuten immuunipuutteisia hoitavissa yksiköissä ja teho- ja dialyysiasastoilla.

TAULUKKO 2.

ESBL-entsyymejä tuottavien enterobakteerien torjuntatoimien periaatteet (39).

Torjuntatoimet	Potilaat	Perustelu	Esimerkkejä
Tavanomaiset varotoimet: hyvä käsihygienia ja suojausten käyttö toimenpiteissä, joissa on erite-kontaktiriski	Kaikki potilaat akuuttisairaaloissa, pitkäaikaishoitolaitoksissa ja avohoitopisteissä	ESBL-kantojen kolonisoitumista väestöön tapahtuu, kuka tahansa voi olla oireeton kantaja	Kaikissa tutkimus- ja hoitotilanteissa
ESBL-kantojen kolonisoitumisen tunnistaminen potilaasta ja seulontaviljelyt	Suuren kolonisaatoriskin potilaat Osastoepidemian yhteydessä ESBL-kannalle altistuneet (Huom. ESBL-E. coli -epidemian osoittaminen vaatii kannan tyyppityksen)	Normaalia suurempi todennäköisyys ESBL-kannan kolonisaatiolle Normaalia suurempi todennäköisyys ESBL-kannan kolonisaatiolle	Ulkomailla sairaalahoitossa olleet potilaat ja pitkäaikaishoitolaitosten potilaat, jos ESBL on laitoksessa endeeminen tai epideeminen Samassa huoneessa hoidetut potilaat ja/tai samaan aikaan osastolla hoidossa olleet potilaat
Kosketuseristys (yleensä yhden hengen huoneessa): tavanomaisten varotoimien lisäksi suojausten käyttö	Potilas, jolla on ESBL-K. pneumoniae -kannan aiheuttama infektio tai kolonisaatio Riskiosaston potilas, jolla on ESBL-E. coli -kannan aiheuttama infektio tai kolonisaatio Riskipotilas tavanomaisella vuodeosastolla, kun hänellä on ESBL-E. coli -kannan aiheuttama infektio tai kolonisaatio	ESBL-K. pneumoniae -epidemat useimmiten saman kannan aiheuttamia Muiden infektiolle alttiiden potilaiden suojeleminen tartunnalta Normaalia suurempi todennäköisyys bakteerikannan leviämislle	K. pneumoniae akuuttisairaaloissa ja pitkäaikaishoitolaitoksissa (ei avohoidossa) Tehohoitoyksiköt ja immuuni-puutteisia potilaita hoitavat osastot, dialyysiosastot Potilas eritteillä tuhriva, runsas-limaista hengitystieinfektiota sairastava, inkontinentti tai ripuloiva
Päivittäinen siivous	Kaikki akuuttisairaalat, pitkäaikaishoitolaitokset ja avohoitopisteet	Eräät bakteerit (esim. K. pneumoniae) selviytyvät kohtalaisen hyvin elimistön ulko-puolella esimerkiksi erilaisilla pinnoilla.	Kosketuspintojen ja saniteettitilojen tehostettu puhdistus
Mikrobilääkkeiden käytön ohjaus	Kaikki akuuttisairaalat, pitkäaikaishoitolaitokset ja avohoitopisteet	Mikrobilääkkeiden aiheuttaman valintapaineen minimoiminen	Kokonaiskulutuksen seuranta, jossa kiinnitetään erityistä huomiota kefalosporiinin, fluorokinolonien ja karbapeneemien epätarkoituksen-mukaiseen käyttöön
Mikäli bakteerikanta osoittautuu karbapenemaasia tuottavaksi, on kosketuseristyksen lisäksi syytä aina ottaa seulontaviljelyt altistuneista potilaista. Tämä koskee erityisesti Klebsiella-lajeja ja E. colia, mutta myös eräitä muita kliinisesti merkittäviä enterobakteereja. Riski on erityisen suuri ulkomailla sairaalahoitossa olleilla potilailla.			

18 Geser N ym. Molecular identification of extended-spectrum-beta-lactamase genes from Enterobacteriaceae isolated from healthy human carriers in Switzerland. Antimicrob Agents Chemother 2012;56:1609-12.

19 Wickramasinghe NH ym. High community faecal carriage rates of CTX-M ESBL-producing Escherichia coli in a specific population group in Birmingham, UK. J Antimicrob Chemother 2012;67:1108-13.

ESBL-entsyymejä tuottavien K. pneumoniae -kantojen tiedetään leviävän tehokkaasti potilaasta toiseen sairaalaympäristössä, ja niiden yleistymisessä juuri klonaalilla paikallisella leviämislle on iso rooli (1). On myös syytä muistaa karbapenemaasia tuottavan K. pneumoniae -kannan ST258 nopea leviäminen koko maapallolle lähinnä sairaalasiirtojen välityksellä (26). ESBL-entsyymejä tuottava E. coli voi ai-

heuttaa epidemioita sairaalaympäristössä (27), mutta eräät molekyyliyttäymismenetelmiä hyödyntäneet epidemiologiset tutkimukset ovat osoittaneet, että laitosepidemian yhteydessä vain pieni osa eristetyistä ESBL-kannoista on sellaisia, jotka ovat levinneet potilaasta toiseen hoitajaksojen aikana, ja suurin osa on ilmeisesti ulkoa potilaiden mukana tulleita uusia kantoja (28,29). Todennäköisesti eri E. coli -kantojen

- 20 Luvsansharav UO, Hirai I, Nakata A ym. Prevalence of and risk factors associated with faecal carriage of CTX-M beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in rural Thai communities. *J Antimicrob Chemother* 2012;67:1769–74.
- 21 Abdul Rahman EM, El-Sherif RH. High rates of intestinal colonization with extended-spectrum lactamase-producing Enterobacteriaceae among healthy individuals. *J Investig Med* 2011;59:1284–6.
- 22 den Heijer CD, van Bijnen EM, Paget WJ ym. Prevalence and resistance of commensal *Staphylococcus aureus*, including methicillin-resistant *S aureus*, in nine European countries: a cross-sectional study. *Lancet Infect Dis* 2013, verkossa ensin 5.3.2013. doi:pii: S1473-3099(13)70036-7.
- 23 Peirano G, Sang JH, Pitondo-Silva A, Laupland KB, Pitout JD. Molecular epidemiology of extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* over a 10 year period in Calgary, Canada. *J Antimicrob Chemother* 2012;67:1114–20.
- 24 Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L, Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. Management of multidrug-resistant organisms in health care settings, 2006. *Am J Infect Control* 2007;35(10 suppl 2):S165–93.
- 25 Osterblad M, Kirveskari J, Hakanen AJ, Tissari P, Vaara M, Jalava J. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Finland: the first years (2008–11). *J Antimicrob Chemother* 2012;67:2860–4.
- 26 Kitchel B, Rasheed JK, Patel JB ym. Molecular epidemiology of KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* isolates in the United States: clonal expansion of multilocus sequence type 258. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53:3365–70.
- 27 Alsterlund R, Carlsson B, Gezelius L, Haeggman S, Olsson-Liljequist B. Multiresistant CTX-M-15 ESBL-producing *Escherichia coli* in southern Sweden: Description of an outbreak. *Scand J Infect Dis* 2009;41:410–5.
- 28 Harris AD, Kotetishvili M, Shurland S ym. How important is patient-to-patient transmission in extended-spectrum beta-lactamase *Escherichia coli* acquisition. *Am J Infect Control* 2007;35:97–101.
- 29 Kola A, Holst M, Chaberny IF, Ziesing S, Suerbaum S, Gastmeier P. Surveillance of extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria and routine use of contact isolation: experience from a three-year period. *J Hosp Infect* 2007;66:46–51.
- 30 Alsterlund R, Axelsson C, Olsson-Liljequist B. Long-term carriage of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. *Scand J Infect Dis* 2012;44:51–4.
- 31 Apisarnthanarak A, Bailey TC, Fraser VJ. Duration of stool colonization in patients infected with extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. *Clin Infect Dis* 2008;46:1322–3.

kyky levitä ja kolonisoitua potilaisiin vaihtelee. Tutkimustuloksia on toistaiseksi liian vähän luotettavien päätelmien pohjaksi.

Epidemian riski on kuitenkin aina olemassa ja torjuntatoimet on mitoitettava sen mukaan, miten todennäköisenä leviämistä pidetään ja millainen riski ESBL-entsyymejä tuottavan bakteerikannan aiheuttama infektio osaston potilaille voi olla. Kosketuseristys on perusteltua akuuttisairaaloiden riskiosastoilla, kuten teho- ja dialyysiosastoilla, immuunipuutteisia hoitavilla osastoilla sekä muilla osastoilla, jos potilas on ns. riskipotilas (taulukko 2). Sen sijaan pitkäaikashoitolaitoksessa kosketuseristys ei välttämättä ole toteutettavissa. ESBL-kantojen aiheuttamien kliinisten infektioiden osuutta on kuitenkin aina seurattava myös pitkäaikashoitolaitoksissa. Lisäksi tavanomaisten varotoimien (käsihygienia, aseptiset työskentelytavat ja oikea suojavälineiden käyttö) toteutumiseen ja mikrobilääkkeiden käyttöön (erityisesti virtsatieinfektioita ja oireeton bakteriuriaa) on kiinnitettävä huomiota. Yleensäkin torjuntatoimet on suunniteltava paikalliset olosuhteet huomioiden. Onnistumisen edellytyksenä on riittävä hyvin koulutettu henkilökunta.

Altistuneiden seulonta

Kyselyyn vastanneista sairaanhoitopiireistä 4 seuloo ja 5 ei seulo ESBL-kantajan huonetovereita. Perheenjäseniä ei seulota yhdessäkään sairaanhoitopiirissä. Altistuneiden seulonta on ongelmallista mikrobiologisen menetelmän suhteellisen heikon herkkyyden vuoksi.

ESBL-entsyymejä tuottavien bakteerien seulontatutkimusten (pääasiassa seulontaviljelyt) herkkyydestä on epävarmuutta. Toistaiseksi ei myöskään tiedetä, miten pitkään ESBL:ää tuottavan bakteerikannan kolonisaatio henkilössä säilyy. Ruotsalaisista matkailijoista tehdyssä tutkimuksessa kuuden kuukauden kuluttua ensimmäisestä löydöksestä vielä neljäsosa terveistä henkilöistä kantoi suolistossaan ESBL-entsyymiä tuottavaa *E. coli* -kanta (15). Sairaalapotilailla kolonisaatio voi jatkua vuosia, vaikka välillä olisikin negatiivisia seulontaviljelytuloksia (29,30,31). Yksilöiden kesken on vaihtelua ja mikrobilääkehoidot voivat vaikuttaa asiaan (30). Niinpä altistuneiden seulontaviljelyä ei kannata tehdä muulloin kuin epidemiatilanteessa tai kun ESBL-kannan aiheuttama infektio on potilaalle erityisen vaarallinen (32). Näissä tilanteissa vilje-

lyllä voidaan auttaa epidemian selvittämistä, tartuntalähteiden tunnistamista (33) ja empiirisen mikrobilääkehoidon suunnittelua (34).

Eurooppalaisten tutkimusten mukaan siis noin 2–8 %:iin terveestä väestöstä on kolonisoitunut ESBL-entsyymejä tuottava bakteerikanta, useimmiten *E. coli* (17,18,19). On selvää, että mikäli merkittävää muutosta esimerkiksi ihmisten liikkuvuudessa ei tapahdu, näiden bakteerien kolonisoitumista terveeseen väestöön tapahtuu myös jatkossa. Mikä ESBL-entsyymejä tuottavien *E. coli* -kantojen esiintyvyys on tulevaisuudessa, jää nähtäväksi. Potilaiden perheenjäsenten tai hoitohenkilökunnan seulonta ei ole tarkoituksenmukaista. On lähdettävä siitä, että ainakin osalla potilaiden luona vierailevista perheenjäsenistä ja osalla hoitohenkilökunnasta on ESBL-bakteerikolonisaatio, ja tämä on otettava huomioon vierailijoille annettavissa ohjeissa (wc- ja käsihygienia) ja tietenkin hoitokäytännöissä, joissa on aina noudatettava vähintään tavanomaisia varotoimia.

Muut seulontanäytteet

Kyselyn vastausten perusteella torjuntatoimiin kuuluvat myös ns. ennakkoseulontanäytteet. Nykyisin useimmissa sairaaloissa on tapana ottaa ulkomaisessa sairaalassa yli 24 tuntia hoidossa olleelta potilaalta seulontanäytteet, joihin sisällytetään MRSA- ja VRE-näytteiden lisäksi myös uloste- ja virtsanäyte ESBL-ominaisuuden ja karbapenemiresistenssin tunnistamiseksi.

Useiden tutkimusten mukaan bakteerikolonisaatiot ovat yleisiä pitkäaikashoitolaitoksissa (11,35,36), ja hoitoa pitkäaikashoitolaitoksissa pidetään yhtenä riskitekijänä ESBL-entsyymejä tuottavan bakteerikannan kolonisoitumiseen tai sen aiheuttamalle infektiolle (13,37). Pitkäaikashoitolaitosten potilaiden tullessa akuuttisairaalaan seulontaa on harkittava erityisesti, mikäli potilas tulee laitoksesta, jossa ESBL-kantoja esiintyy endeemisinä.

Ulkomailla sairaalahoidossa olleet potilaat ovat riskiryhmä, jolla ESBL-entsyymejä tai karbapenemaasia tuottavan bakteerikannan kolonisaation todennäköisyys on suurentunut. Seulontaviljelyn tekeminen näiden potilaiden näytteistä onkin perusteltua moniresistentin bakteerin tunnistamiseksi (mukaan lukien karbapenemaasia tuottavat bakteerikannat), sen mikrobilääkeherkkyyden määrittämiseksi (voi aiheuttaa

- 32 Freeman JT, Williamson DA, Anderson DJ. When should contact precautions and active surveillance be used to manage patients with multidrug-resistant enterobacteriaceae? *Infect Control Hosp Epidemiol* 2012;33:753-6.
- 33 Tschudin-Sutter S, Frei R, Dangel M, Stranden A, Widmer AF. Rate of transmission of extended-spectrum Beta-lactamase-producing enterobacteriaceae without contact isolation. *Clin Infect Dis* 2012;55:1505-11.
- 34 Papadomichelakis E, Kontopidou F, Antoniadou A ym. Screening for resistant gram-negative microorganisms to guide empiric therapy of subsequent infection. *Intensive Care Med* 2008;34:2169-75.
- 35 Kohlenberg A, Schwab F, Ruden H. Wide dissemination of extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp. in acute care and rehabilitation hospitals. *Epidemiol Infect* 2012;140:528-34.
- 36 March A, Aschbacher R, Dhanji H ym. Colonization of residents and staff of a long-term-care facility and adjacent acute-care hospital geriatric unit by multiresistant bacteria. *Clin Microbiol Infect* 2010;16:934-44.
- 37 Pop-Vicas A, Tacconelli E, Gravenstein S, Lu B, D'Agata EM. Influx of multidrug-resistant, gram-negative bacteria in the hospital setting and the role of elderly patients with bacterial bloodstream infection. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2009;30:325-31.
- 38 Freeman JT, McBride SJ, Nisbet MS ym. Bloodstream infection with extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae at a tertiary care hospital in New Zealand: risk factors and outcomes. *Int J Infect Dis* 2012;16:e371-4.
- 39 Khan AS, Dancer SJ, Humphreys H. Priorities in the prevention and control of multidrug-resistant Enterobacteriaceae in hospitals. *J Hosp Infect* 2012;82:85-93.

myöhemmin infektion) ja epidemiologisen tiedon keräämiseksi.

Potilastiedot

Useimmissa vastanneista sairaanhoitopiireistä (7/9) ESBL-riskitietoa ei poisteta, vaikka myöhemmin ESBL-kantaa ei enää löytyisikään ulostenäytteestä. Kahdessa sairaanhoitopiirissä riskitiedon poistamista harkittaisiin. ESBL:n kantajuuden mahdollista häviämistä rutiininäyttein ei seurata yhdessäkään kyselyyn osallistuneista sairaanhoitopiireistä, ja yhdessä sairaanhoitopiirissä kontrollinäytteet otettaisiin vain sairaalahoitajien alussa.

ESBL-entsyymiä tuottavan bakteerikannan kolonisoituminen henkilöön aiheuttaa myöhemmin kyseisen bakteerikannan aiheuttaman infektion vaaran (38). Suurin merkitys on moniresistenssillä, sillä se lisää empiirisesti aloitetun mikrobilääkehoidon epäonnistumisen riskiä. Näin ollen ainakin vaikeasti sairaita potilaita hoidettaessa tieto ESBL-kolonisaatioista on hoidon suunnittelun kannalta tärkeää (34). Toisaalta tieto voi auttaa myös avoterveydenhuollossa olevan potilaan virtsatieinfektioiden hoitoa.

Koska kolonisaation kestoa ei tiedetä ja seulontaviljelyjen herkkyys vaihtelee, potilaan ESBL-riskitieto tulisi poistaa harkiten. Pelkkä riskitietohan ei välttämättä johda kosketuseristysvarotoimiin vaan seulontaviljelyyn. Resistenssi-ongelman yleistyessä kaikkien hoitoon liittyvien infektioiden ehkäisy korostuu ja tarvitaan mm. toimintaohjeet, miten virtsatie- ja verisuonikatetreja asetetaan ja käsitellään.

Mikrobilääkkeiden käytön ohjaus

Mikrobilääkkeiden käytön ohjaus on tärkeä osa ESBL-entsyymejä tuottavien bakteerien torjuntaa (24,39). Huomiota on kiinnitettävä pitkä-

aikaisiin virtsatieinfektioiden estolääkityksiin, tarpeettomaan oireettoman bakteriurian tai haavakolonisaation hoitoon sekä ylipitkin mikrobilääkehoitoihin, joita esiintyy usein esimerkiksi potilaiden siirtyessä jatkohoitopaikkoihin.

Tärkeää on myös karbapeneemien kriittinen käyttö. Mikäli ESBL-entsyymejä tuottavat bakteerikannat yleistyvät väestössä voimakkaasti, urosepsiksen empiirisessä hoidossa on jossakin vaiheessa siirryttävä karbapeneemien käyttöön. Tällä voi olla vaikutusta karbapeneemille resistenttien enterobakteerien yleistymiseen. Näistäkin syistä on tärkeää, että ESBL:n leviäminen ainakin riskialttiisiin potilasryhmiin voitaisiin estää.

Lopuksi

ESBL-entsyymejä tuottavat enterobakteerit ovat kasvava kliininen ongelma sairaaloissa ja pitkäaikaishoitolaitoksissa, ja niitä löydetään yhä useammin myös puhtaasti avohoitolähtöisten infektioiden yhteydessä. ESBL-entsyymejä tuottavien *E. coli* -kantojen kolonisoituminen väestöön on tosiasia.

Tässä katsauksessa on tarkasteltu ongelmaa muuttuneen epidemiologisen tilanteen näkökulmasta ja toisaalta pohdittu muutoksen merkitystä torjuntatoimien suunnittelun kannalta. Tämä antaa toivottavasti pohjaa kansallisen torjuntasuunnitelman laatimiselle. ■

Kiitokset erikoislääkäri Elina Kolhelle ja erikoislääkäri Mari Kanervalle käsikirjoituksen lukemisesta ja sen kommentoimisesta.

SIDONNAISUUDET

Kirjoittajat ovat ilmoittaneet sidonnaisuutensa seuraavasti (ICMJE:n lomake):
 Jari Jalava: Luentopalkkiot (Pfizer), patentit (Mobidiag Oy).
 Esa Rintala, Outi Lyytikäinen:
 Ei sidonnaisuuksia.

■ ENGLISH SUMMARY WWW.LAAKARILEHTI.FI > IN ENGLISH

Epidemiology and control of extended-spectrum betalactamase (ESBL)-producing enterobacteria

ENGLISH SUMMARY

JARI JALAVA
National Institute for Health
and Welfare

ESA RINTALA
OUTI LYYTIKÄINEN

Epidemiology and control of extended-spectrum betalactamase (ESBL) -producing enterobacteria

ESBL-producing enterobacteria, mainly *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*, are an increasing clinical problem. These bacteria are typically resistant to several different antimicrobials, and because of this multiresistance, the treatment of infections caused by ESBL-producing bacteria is often difficult. The infections caused by these bacteria are associated with increased mortality and prolonged hospital stay, and cause additional costs.

The epidemiology of ESBL-producing enterobacteria has become complex. These bacteria are no longer restricted to hospitals; they are also found in long-term care facilities and nursing homes. In addition, they can colonize and cause infections in persons who have had no preceding contact with the healthcare system. Healthy persons can become colonized with ESBL-producing *E. coli* during an ordinary tourist trip. This new epidemiological situation forces us to consider how the spread of ESBL-producing enterobacteria in different settings should be controlled. For example, in acute care hospitals with critically ill patients it is of utmost importance to detect patients at risk, and implement contact precautions. On the other hand, in long-term settings this may not always be possible and stressing the standard precautions may be the only feasible approach.

This article summarises the epidemiological situation of ESBL-producing enterobacteria and procedures for controlling their spread.
