



Folkhälsomyndigheten

Vankomycinresistenta enterokocker – VRE

Kunskapsunderlag samt Folkhälsomyndighetens
rekommendationer för att begränsa smittspridning med VRE



Vankomycinresistenta enterokocker – VRE

Kunskapsunderlag samt Folkhälsomyndighetens
rekommendationer för att begränsa smittspridning med VRE

Bindningar och jäv

För Folkhälsomyndighetens egna experter och sakkunniga som medverkat i rapporter bedöms eventuella intressekonflikter och jäv inom ramen för anställningsförhållandet.

När det gäller externa experter och sakkunniga som deltar i Folkhälsomyndighetens arbete med rapporter kräver myndigheten att de lämnar skriftliga jävsdeklarationer för potentiella intressekonflikter eller jäv. Sådana omständigheter kan föreligga om en expert t.ex. fått eller får ekonomisk ersättning från en aktör med intressen i utgången av den fråga som myndigheten behandlar eller om det finns ett tidigare eller pågående ställningstagande eller engagemang i den aktuella frågan på ett sådant sätt att det uppkommer misstanke om att opartiskheten inte kan upprätthållas.

Folkhälsomyndigheten tar därefter ställning till om det finns några omständigheter som skulle försvåra en objektiv värdering av det framtagna materialet och därmed inverka på myndighetens möjligheter att agera sakligt och opartiskt. Bedömningen kan mynna ut i att experten kan anlitas för uppdraget alternativt att myndigheten föreslår vissa åtgärder beträffande expertens engagemang eller att experten inte bedöms kunna delta i det aktuella arbetet.

De externa experter som medverkat i framtagandet av denna rapport har inför arbetet i enlighet med Folkhälsomyndighetens krav inlämnat deklaration av eventuella intressekonflikter och jäv. Folkhälsomyndigheten har därvid bedömt att omständigheter som skulle kunna äventyra myndighetens trovärdighet inte föreligger. Jävsdeklarationerna och eventuella kompletterande dokument utgör allmänna handlingar som normalt är offentliga. Handlingarna finns tillgängliga på Folkhälsomyndigheten.

Denna titel kan beställas från: Folkhälsomyndighetens beställningsservice
c/o Strömberg, 120 88 Stockholm. Fax: 08-779 96 67.

E-post: folkhalsomyndigheten@strd.se.

Den kan även laddas ner från: www.folkhalsomyndigheten.se/publicerat-material/.

Citera gärna Folkhälsomyndighetens texter, men glöm inte att uppge källan.

Bilder, fotografier och illustrationer är skyddade av upphovsrätten.

Det innebär att du måste ha upphovsmannens tillstånd att använda dem.

© Folkhälsomyndigheten, mars 2014.

Andra reviderade upplagan.

978-91-7603-115-5 pdf

978-91-7603-116-2 print

Grafisk produktion: AB Typoform

Förord

Vankomycinresistenta enterokocker (VRE) var fram till 2007 ovanliga i Sverige, men därefter skedde en dramatisk ökning av antalet rapporterade fall av svårhanterad VRE-smitta på svenska sjukhus. Tack vare omfattande lokala vårdhygieniska insatser, kontaktspårning och screening i de drabbade länen minskade antalet upptäckta VRE-fall under åren 2009 och 2010. Antalet nyupptäckta fall ligger dock fortfarande kvar på en högre nivå än före 2007. Sedan denna rapport publicerades har utbrott av VRE förekommit på sjukhus i Gävle, Halmstad, Hässleholm, Jönköping, Kungälv och Stockholm. Konsekvenserna av en permanent ökad utbredning av VRE innebär på sikt fler svårbehandlade infektioner med ökad dödlighet, förlängda vårdtider och ökande kostnader.

Folkhälsomyndigheten ser allvarligt på utvecklingen och anser att det är viktigt att Sverige kan behålla sin i internationell jämförelse relativt gynnsamma situation avseende VRE. I denna rapport finns den samlade kunskapen från vetenskaplig litteratur liksom erfarenheter från svenska utbrott.

Syftet med detta kunskapsunderlag är därför att ge ett underlag till åtgärder för att begränsa smittspridning av VRE. Det innehåller rekommendationer, referensmetodik och bakgrundsdokumentation.

Kunskapsunderlaget publiceras av Folkhälsomyndigheten som den 1 januari 2014 övertog Smittskyddsinstitutets uppgifter, men det togs fram av Smittskyddsinstitutet tillsammans med Föreningen för medicinsk mikrobiologi. Underlaget publicerades 2011 och i denna version har endast marginella ändringar gjorts.

Förutom Föreningen för medicinsk mikrobiologi medverkade lokala experter som är verksamma inom smittskyddsenheter, mikrobiologiska laboratorier och vårdhygieniska enheter, liksom andra myndigheter. Smittskyddsläkarföreningen, Föreningen för vårdhygien, Infektionsläkarföreningen, Socialstyrelsen samt Statens veterinärmedicinska anstalt lämnade synpunkter på kunskapsunderlaget genom remissförfarande. Koordinator för projektet var Magnus Thore, Smittskyddsinstitutet.

Kunskapsunderlagets målgrupper är i första hand mikrobiologiska laboratorier, hygienorganisationer och smittskyddsenheter, samt alla vårdinrättningar som kommer i kontakt med VRE-problematiken. En annan viktig målgrupp är sjukhus- och landstingsledningar, eftersom dokumentet även berör kommunikations-, organisations- och resursfrågor.

Rapporten är indelad i tre delar. Den första delen innehåller Folkhälsomyndighetens rekommendationer för att begränsa smittspridning med VRE. Den andra delen utgörs av mikrobiologisk referensmetodik av VRE som Smittskyddsinstitutet och Föreningen för medicinsk mikrobiologi tog fram gemensamt. I den tredje delen ges bakgrundsdokumentationen till VRE.

Johan Carlson
Generaldirektör

Karin Tegmark Wisell
Enhetschef, antibiotika och vårdhygien

Innehåll

Förord	5
Medverkande experter	8
Sammanfattning	9
Folkhälsomyndighetens rekommendationer för att begränsa smittspridning med VRE.....	11
Mikrobiologisk diagnostik och epidemiologisk typning.....	11
Screening för att upptäcka smittspridning	11
Patientrelaterade åtgärder.....	12
Organisationsrelaterade åtgärder	13
Kommunikationsrelaterade åtgärder	13
Mikrobiologisk referensmetodik.....	14
Artbestämning av enterokocker och primär diagnostik av VRE.....	14
Metod för screening inklusive genetisk verifiering av VRE	17
Epidemiologiska typningsmetoder för VRE	19
Bakgrund	22
Vad är VRE?.....	22
VRE-epidemiologi i Sverige	26
VRE hos animalieproducerande djur – zoonotisk kommentar	30
Kliniska konsekvenser av VRE	31
Faktorer som ökar risken att koloniserar eller infekteras av VRE.....	34
Antibiotikastrategier.....	37
Screening av VRE – urval och metoder	44
Erfarenheter av interventioner internationellt	47
VRE-utbrott i Halland 2008–2009, aspekter på miljöodlingar	51
VRE-utbrott i Västmanland 2008–2009, utbildningsaspekter.....	53
VRE-utbrott i Stockholm 2007–2009, aspekter på probiotika	56
Hantering av VRE, exempel på svenska vårdprogram	58
Mikrobiologisk diagnostik, laboratoriernas rutiner år 2009.....	63

Bilaga 1. Beskrivning av de olika <i>van</i> -klustren	66
Bilaga 2. Diagnostiska minimikriterier för artdiagnostik av enterokocker	68
Bilaga 3. Anrikningsmedium för VRE-screening	69
Bilaga 4. PCR-metod för påvisande av <i>van</i> -gener.....	70
Bilaga 5. Textförslag till informationsblad om handhygien för patienter, besökare och anhöriga.....	72
Förkortningar.....	73

Medverkande experter

Kunskapsunderlaget utarbetades av Föreningen för medicinsk mikrobiologi och Smittskyddsinstitutet. De medverkande experterna var representanter från Centrala fältepidemiologiska gruppen (CFG, då under Socialstyrelsen), tidigare nationella Strategigruppen för rationell antibiotikaanvändning och minskad antibiotikaresistens (Strama), Smittskyddsinstitutet, Statens veterinärmedicinska anstalt samt experter från tre län där aktuella utbrott av VRE-smitta ägde rum under perioden 2007–2010.

Magnus Thore, Smittskyddsinstitutet, koordinator

Barbro Olsson-Liljequist, Smittskyddsinstitutet

Johan Struwe, Smittskyddsinstitutet

Tomas Söderblom, Smittskyddsinstitutet

Karin Tegmark Wisell, Smittskyddsinstitutet

Anders Wallensten, Smittskyddsinstitutet

Olle Aspevall, Vårdhygien, Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge

Björn Bengtsson, Statens veterinärmedicinska anstalt

Jesper Ericsson, Stramarådet vid Smittskyddsinstitutet

Göran Hedin, Avdelningen för klinisk mikrobiologi Falun

Daniel Heimer, Vårdhygien, Mikrobiologiskt laboratorium Västerås

Anita Hällgren, CFG, Infektionskliniken Östergötland

Karin Kidd-Ljunggren, Vårdhygien, Klinisk mikrobiologi, Halmstad

Oskar Nilsson, Statens veterinärmedicinska anstalt

Arne Runehagen, CFG, Smittskyddsenheten Växjö

Ingegerd Sjögren, Klinisk mikrobiologi Halmstad

Sammanfattning

Enterokocker förekommer naturligt i den normala tarmfloran, i genitalia och munhåla. VRE är enterokocker som utvecklat resistens mot det brett verkande antibiotika-preparatet vankomycin. Vankomycinresistens hos dessa bakterier orsakas vanligen av två olika grupper av gener, benämnda *vanA* och *vanB*.

Äldre personer med nedsatt immunförsvar har ökad risk att drabbas av enterokock-infektioner. De förekommer också hos individer som fått upprepade antibiotikakurer, eller som under längre perioder varit beroende av invasiva katetrar. Urinvägs- och sårinfektioner är de vanligaste typerna av enterokockinfektioner, men mycket svårbehandlade infektioner som blodförgiftning och endokardit (infektion i hjärtklaffar) förekommer också. Ibland är vankomycin det enda behandlingsalternativet.

Att stävja en ökad VRE-förekomst är en viktig del i arbetet för att bevara Sveriges relativt gynnsamma resistensläge så länge som möjligt. Konsekvenserna av en permanent ökad VRE-förekomst innebär på sikt fler svårbehandlade infektioner med ökad dödlighet, förlängda vårdtider och ökande kostnader.

Enterokocker kan överleva under lång tid i den yttre miljön vilket ställer extra krav på städning och vårdhygienrutiner för att minska smittspridningen. Antibiotika, främst cefalosporiner och antibiotika med effekt mot anaeroba bakterier, ökar såväl risken att bli koloniserad som risken att personen sprider VRE vidare till omgivningen. De flesta som koloniserats med VRE utvecklar dock inte en symtomgivande infektion, utan är endast bärare av bakterien i sin tarmflora. Det är anledningen till att Folkhälsomyndigheten rekommenderar odlingsprov från alla patienter på en avdelning där en patient visat sig vara VRE-positiv i en klinisk odling.

Syftet med detta dokument är att ge underlag till åtgärder för att minimera smittspridning med VRE. Den mikrobiologiska diagnostiken är en av hörnstenarna för att snabbt detektera utbrott. Effektiva vårdhygieniska åtgärder är centrala för att bekämpa pågående smittspridning och förhindra att utbrotten blir endemiska. Selektion av VRE ska förhindras genom rationell antibiotikaanvändning. Genom att systematiskt arbeta för att motverka selektion och smittspridning av VRE är det rimligt att sträva efter att behålla Sveriges nuvarande resistensläge där andelen VRE av alla invasiva enterokockinfektioner inte överstiger 1–2 procent.

De åtgärder Folkhälsomyndigheten föreslår för att minska smittspridning av VRE omfattar:

- **Mikrobiologisk diagnostik.** Omfattar dels referensmetoder för art- och resistensbestämning, dels förslag rörande screening och typning som bör kunna utföras av de kliniskt mikrobiologiska laboratorierna.
- **Epidemiologisk typning.** Metod och strategi som möjliggör identifiering av lokal spridning, kontroll av utbrott och nationell överblick.

- **Screening.** Vilka som ska screenas i en icke-utbrottssituation respektive utbrotts-situation för att upptäcka smittspridning.
- **Åtgärder vid utbrott.** Förstärkta satsningar på följsamhet till basala hygienrutiner samt utvidgade krav på hygienrutiner, vård på eget rum för patienter med VRE, städrutiner och miljöödlingar.
- **Organisation.** Strategier för utbrottshantering inkluderande en tydlig ansvars-fördelning och fördelning av kostnader samt möjligheter att spåra var patienter vårdats.
- **Kommunikation.** Rutiner för kommunikation av nya fynd av VRE och andra multiresistenta bakterier.

Svenska erfarenheter som beskrivs i kunskapsunderlaget från Halland, Västmanland och Stockholm belyser betydelsen av miljöödlingar, riktade utbildningsinsatser samt användningen av probiotika.

VRE (avser *Enterococcus faecalis* och *Enterococcus faecium*) är anmälningspliktiga i Sverige sedan år 2000 och är sedan år 2004 också smittspårningspliktiga. Enterokocker, särskilt de med resistens mot vankomycin (VRE), har varit frekvent förekommande vid sjukvårdsrelaterade utbrott i många delar av världen. Antalet fall av VRE som anmäldes till SMI under perioden 2000–2007 varierade mellan 18 och 53. År 2008 rapporterades 618 nya fall och 2009 och 2010 rapporterades 402 respektive 214 nya VRE-fall. Den dramatiska uppgången förklarades av omfattande smittspridning på sjukhus i tre län: Stockholm, Halland och Västmanland.

Sverige har rapporterat till det europeiska övervakningssystemet EARSS/EARS-Net att 1–2 procent av invasiva enterokockinfektioner orsakas av VRE. Samtliga fall har varit *E. faecium* med *vanB*-gen. Även om det sker en viss underrapportering innebär det att frekvensen i Sverige hittills är lägre än i många andra länder i Europa och världen i övrigt.

Folkhälsomyndighetens rekommendationer för att begränsa smittspridning med VRE

Mikrobiologisk diagnostik och epidemiologisk typning

- Varje kliniskt mikrobiologiskt laboratorium bör ha metoder tillgängliga för att artbestämma enterokocker samt metod för fenotypisk resistensbestämning av vankomycin.
- Alla kliniskt relevanta enterokocker bör testas för känslighet för vankomycin, oavsett känslighet för ampicillin.
- I landsting där utbrott av VRE pågår eller befaras pågå bör alla enterokocker resistensbestämmas mot vankomycin oavsett klinisk relevans, och oavsett om resistensbeskedet ska åtfölja odlingsvaret eller inte.
- Varje kliniskt mikrobiologiskt laboratorium bör med molekylärbiologiska metoder, på det egna laboratoriet eller via samarbetspartner, kunna påvisa och specificera typ av vankomycinresistens.
- Varje kliniskt mikrobiologiskt laboratorium bör ha screeningmetod tillgänglig för att detektera VRE.
- Vid fynd av vankomycinresistenta enterokocker bör svaret från laboratoriet åtföljas av en kommentar där förkortningen ”VRE” tydligt finns med, samt att anmälningsplikt gäller enligt smittskyddslagen.
- Vid invasiv infektion orsakad av VRE bör det mikrobiologiska laboratoriet ta kontakt med behandlande läkare för att diskutera utvidgad resistensbestämning. Den bör ske genom MIC-bestämning.
- Varje laboratorium bör ha dokumenterade rutiner för hur VRE och andra multi-resistenta bakterier ska meddelas till aktuell inremitterande vårdenhet, hygienavdelning samt smittskyddsenshet.
- Epidemiologisk typning av isolat bör kunna tillgodoses på regional eller nationell nivå. Svaret på typningen rekommenderas finnas tillgängligt inom 14 dagar. För epidemiologisk övervakning på nationell nivå bör isolat från samtliga nyupptäckta fall skickas till Folkhälsomyndigheten.

Screening för att upptäcka smittspridning

- För att upptäcka smittspridning i ett tidigt skede bör screeningprogram för patienter med hög risk för kolonisering av VRE finnas på alla sjukhus. I första hand gäller det patienter på avdelningar med hög antibiotikaanvändning, och på avdelningar med frekventa överflyttningar mellan olika landsting. Andra exempel är avdelningar för högspecialiserad vård som transplantations-, intensivvårds-, hematologi-, onkologi-, dialys- och brännskadeavdelningar samt neurokirurgiska avdelningar.

- Vid konstaterad VRE bör screeningprov för odling tas från alla patienter som vårdats på samma avdelning som en VRE-positiv patient.
- Personal behöver inte screenas för bärarskap.
- Feces rekommenderas som provmaterial vid screening.
- Vid anhopning av fall och misstänkt smittspridning med VRE på ett sjukhus eller en vårdinrättning, bör alla inneliggande patienter screenas för att upptäcka spridning.
- Patienter som vårdats utomlands under de senaste sex månaderna eller på en vårdinrättning med pågående VRE-spridning inom Sverige, och som läggs in på sjukhus, bör screeningodlas för VRE, liksom för andra multiresistenta bakterier.

Patientrelaterade åtgärder

- Förstärkta informationsinsatser bör göras för att öka personalens uppmärksamhet på vikten av följsamhet till basala hygienrutiner. Följsamheten bör följas upp systematiskt. Målet bör, oavsett pågående smittspridning, vara total följsamhet.
- Utvidgade krav på basala hygienrutiner bör införas. I dessa ingår desinfektion av händer när man går ut ur patientsalen, oavsett om man haft direktkontakt med patienten eller inte.
- Patient med VRE bör vårdas på eget rum med egen toalett oavsett patientens riskfaktorer. Om enkelrummen inte räcker till kan patienter med VRE dela rum med varandra.
- Anhöriga och besökare till VRE-koloniserad patient bör informeras om hygienrutiner, och om att det är olämpligt att samtidigt besöka andra patienter på sjukhuset på grund av smittrisen.
- Städning och desinfektion av patientnära ytor, som lämpligen utförs av vårdpersonal, bör förstärkas. Punktdesinfektion i samband med spill bör utföras omedelbart.
- Miljö- och omgivningsodlingar bör göras och användas för att kvalitetssäkra de intensifierade städrutinerna och i pedagogiskt syfte.
- För att minska densiteten av VRE i feces hos smittade, och därmed sannolikt även smittsamheten, kan probiotika (*Lactobacillus rhamnosus* GG) ges till patienter vid ett utbrott. Tillräcklig dokumentation saknas dock för generella rekommendationer.
- Följsamheten till basala hygienrutiner, framtagna pm och dokument bör systematiskt följas upp.
- Bufféservering bör inte förekomma vid en utbrottssituation.

Organisationsrelaterade åtgärder

- Vårdgivaren bör upprätta en strategiplan för att hantera utbrott av VRE.
- Erfarenheterna visar att denna ska omfatta en ledningsgrupp som kan aktiveras med kort varsel och som har ett tydligt uppdrag och mandat. Gruppen leds med fördel av en person med ansvar för patientsäkerhetsfrågor, till exempel chefsläkaren. Gruppens mandat omfattar centrum-, linje- och klinikövergripande beslut.
- Vårdgivaren bör ansvara för att de vårdadministrativa system som används gör det möjligt att spåra var en patient vårdats och vilka medpatienter som vårdats på samma rum och avdelning vid en given tidpunkt.
- För att undvika en jävsituation bör kostnaden för en utbrottsutredning belasta ett speciellt epidemikonto som inte är kopplat till en enskild klinik eller avdelning.
- Vårdhygieniska enheten bör ges en klar och definierad roll vid ett utbrott. Den agerar som expertinstans men har inte det operativa ansvaret.
- Berörda verksamheter bör ansvara för att en adekvat smittspårning utförs och att hygien-, kläd- och städrutiner införs och följs. Vårdhygien stödjer och initierar arbetet och ger bindande rekommendationer.
- I smittskyddsläkarens uppgifter ingår att följa upp att vårdgivaren vidtar de åtgärder som krävs för att förebygga smittspridning.

Kommunikationsrelaterade åtgärder

- Vårdhygieniska enheten bör informeras när nya fall av VRE upptäcks.
- Alla nya fall av VRE ska anmälas enligt smittskyddslagen av såväl diagnostiserande laboratorium som behandlande läkare. Journalen bör märkas med VRE-status. När en patient flyttas bör behandlande läkare ansvara för att mottagande enhet informeras om VRE-bärarskap.
- Landsting med pågående utbrott bör informera Folkhälsomyndigheten som i sin tur kan delge sjukvården aktuell information om det inom Sverige pågår utbrott med resistenta bakterier.
- Behandlande läkare bör dokumentera vidtagna vårdåtgärder och diagnoskoder i patientjournalen. Diagnoskoden för VRE är VRE U83.0. enligt det svenska systemet ICD-10-SE.
- Smittskyddsläkaren eller hygienöverläkaren i det aktuella landstinget har befogenhet att avgöra om ett utbrott ska rapporteras.

Mikrobiologisk referensmetodik

Arbetsbestämning av enterokocker och primär diagnostik av VRE

Påvisning av enterokocker i mikrobiologisk rutindiagnostik

Primär diagnostik av VRE förutsätter fenotypisk artdiagnostik av *Enterococcus faecalis* och *Enterococcus faecium*, och att man säkert kan skilja dessa arter från övriga enterokocker och från andra naturligt vankomycinresistenta bakterier som *Lactobacillus*, *Lactococcus* och *Pediococcus spp.* Minimikriterier för att artbestämma enterokocker är enligt gällande referensmetodik: typisk kolonimorfologi samt positiva tester för pyrrolydonylarylamidas (PYR) och galla- eskulin (1). Utöver detta är enterokocker positiva i agglutinationstest för Lancefields grupp-D-antigen (observera att även grupp-D-streptokocker är positiva i galla-eskulin, men negativa i PYR).

För att skilja de olika enterokockarterna från varandra används jäsning av arabinos (*E. faecalis* är negativ medan övriga enterokocker är positiva) alternativt tellurit (*E. faecalis* är positiv och *E. faecium* är negativ), rörlighet (både *E. faecalis* och *E. faecium* är orörliga) samt känslighet för penicillin och cefadroxil. *E. faecalis* och *E. faecium* har högre grad av resistens mot dessa betalaktamer än *E. casseliflavus* och *E. gallinarum*. De två sistnämnda arterna isoleras dock sällan från kliniska prover, men de utgör ett problem i samband med screening av feces- eller perianalprover på förekomst av glykopeptidresistenta enterokocker.

Om man använder screeningmetoder med medier som innehåller selekterande och differentierande substanser, inklusive vankomycin, medför det att även andra bakterier (*Lactobacillus*, *Lactococcus* och *Pediococcus spp.*) som alltid är resistenta mot vankomycin och/eller teikoplanin fastnar i screenodlingen. Genom att först göra gramfärgning och PYR-test kan icke relevanta arter sorteras bort.

Diagnostiska minimikriterier för primär artdiagnostik av enterokocker, se **bilaga 2**.

Påvisning av enterokocker med nedsatt känslighet för vankomycin

Referensgruppen för antibiotikafrågor – metodgruppen (RAF-M, från 2011 Nordicast) rekommenderar lappdiffusionsmetoden för att upptäcka vankomycinresistens (för zonbrytpunkter och detaljerad metod se www.srga.org). Vid minskad hämningszon och/eller oskarp zonkant med gradvis avtagande växt runt vankomycinlappen ska isolatet vidare karakteriseras genom molekylärbiologisk påvisning av resistensgen (se nedan).

Lappdiffusionsmetoden är beroende av korrekt inokulat samt av att avläsaren är uppmärksam på zonkantens kvalitet. Om förhållandena inte är tillräckligt goda kan enstaka VRE-isolat missas i denna test varför kvalitetssäkring av diagnostiken genom att delta i externa kvalitetskontrollprogram är av stor vikt.

Art- och resistensbestämning med automatiserade system

För art- och resistensbestämning är automatiserade system, som exempelvis Vitek 2 (bioMérieux) och Phoenix 100 (Becton Dickinson), enligt litteraturen väl anpassade för att upptäcka vankomycinresistens. Vissa problem finns dock rapporterade vad det gäller att korrekt artidentifiera *Enterococcus spp* (2, 3, 4) och arten bör därför verifieras med referensmetod enligt ovan. Liksom vid manuell metodik ska även isolat som påvisas med automatiserade system verifieras med genetiskt påvisande av resistensgen.

Verifiering av VRE med molekylärbiologisk metod (PCR)

Isolat som har identifierats som VRE med fenotypiska metoder bör verifieras med molekylärbiologisk metod, PCR (Polymerase chain reaction), där ligas-generna som medierar vankomycinresistensen (i första hand *vanA* och *vanB*) påvisas. Flera metoder för detta med konventionell PCR, alternativt realtids-PCR, har publicerats och är kommersiellt tillgängliga.

Metod för genetisk verifiering av art kan utföras med PCR för artspecifika ligas-gener (*ddlE. faecium/faecalis/casseliflavus/gallinarum*).

För referenser samt beskrivning av en PCR-metod för att verifiera VRE, se **bilaga 4** och rapportens nästa avsnitt.

Sammanfattning

- För korrekt detektion av VRE bör enterokocker artbestämmas och samtliga relevanta fynd resistensbestämmas med lappdiffusionstest för vankomycin.
- Vid lappdiffusionsmetod är inokulatets tjocklek samt zonkantens karaktär av största vikt.
- Vid minskad hämningszon och/eller oskarp zonkant med gradvis avtagande växt runt vankomycinlappen ska isolatet karakteriseras vidare genom genetisk påvisning av resistensgen.

Referenser

1. Föreningen för Medicinsk Mikrobiologi vid Svenska Läkaresällskapet och Smittskyddsinstitutet. Referensmetodik för laboratoriediagnostik vid kliniskt mikrobiologiska laboratorier utgiven. Tillgänglig från: http://www.referensmetodik.smi.se/w/Enterokocker_och_streptokocker-minimikriterier_vid_speciesbest%C3%A4mning
2. Pendle S, Jelfs T, Olma T, Su Y, Gilroy N, Gilbert GL. Difficulties in detection and identification of *Enterococcus faecium* with low-level inducible resistance to vancomycin, during a hospital outbreak. *Clinical Microbiology and Infection*. 2008 Sep; 14(9):853-7.

3. Snyder JW, Munier G, Johnson C. Direct Comparison of the BD Phoenix™ Automated Microbiology System with the Microscan Walkaway for Identification and Antimicrobial Susceptibility Testing of Staphylococci, Enterococci and Antimicrobial Susceptibility of Streptococci. Presented at the 106th General Meeting of the American Society for Microbiology (ASM), Orlando, FL, 2006.
4. Kobayashi I, Muraoka H, Iyoda T, Nishida M, Hasegawa M, Yamaguchi K. Antimicrobial susceptibility testing of vancomycin-resistant *Enterococcus* by the VITEK 2 system, and comparison with two NCCLS reference methods. J Med Microbiol. 2004 Dec; 53 (Pt 12):1229-32.

Metod för screening inklusive genetisk verifiering av VRE

Detta avsnitt beskriver en metod för screening och genetisk verifiering av generna *vanA* och *vanB* hos *E. faecalis* och *E. faecium*.

Screeningmetoden består av anrikning av provet över natten i en selektiv buljong med vankomycin, följt av analys av buljongen med hjälp av Realtids-PCR för att detektera resistensgenerna *vanA* och *vanB*. Med denna metod kan negativa prov besvaras relativt snabbt. Prover som är positiva i PCR-analysen måste odlas ut för att möjliggöra identifiering av enterokockerna.

Anrikning i selektiv buljong

Vid screening av VRE bör provet anrikas i selektiv buljong eftersom det ger bättre utbyte än vid direkt odling på selektiv agarplatta (1). Basen kan utgöras av Todd-Hewittbuljong eller Galla-eskulinbuljong (2). För selektionen tillsätts vankomycin 4 mg/L och aztreonam 60 mg/L (protokoll, se **bilaga 3**). Koncentrationen av vankomycin bör vara 4 mg/L eftersom också lågradig resistens kan orsakas av *vanB*-genen. För vildtypspopulationen av *E. faecium* och *E. faecalis* dominerar MIC-värden på 0,5–4 mg/L, medan MIC-värdena kan vara 4–1 024 mg/L om bakterien har *vanB*-genen (EUCAST).

Vid provsättningen bryts pinnen ned i buljongen varefter buljongerna inkuberas i skakinkubator 35 °C 16–24 tim.

Efter inkubation analyseras alla buljonger. Enterokocker bör ge ett svart färgomslag i Galla-eskulinbuljongen, men även ljusa buljonger kan innehålla stora mängder VRE. Detektionen för *vanA*- och *vanB*-generna sker med hjälp av PCR direkt på buljongen eller på bakteriekolonier efter utodling på selektivt substrat.

Detektera med Realtids-PCR för *vanA* och *vanB*

Extraktion av DNA från buljongkulturerna utförs bäst i något av de automatiserade system som finns på marknaden.

PCR-metoden som beskrivs i **bilaga 4** är en modifierad duplex in-house-PCR (3) som har utvecklats vid Klinisk mikrobiologi i Halmstad. Den är utvärderad för FRET-hybridiseringsprober i LightCycler (Roche) och TaqMan-prober i Rotor-Gene 6000. Sekvenserna för *vanA* och *vanB* ligger i konserverade regioner och detekterar varianterna *vanB1*, *vanB2* och *vanB3* (3,4,5) (primers, prober och temperaturprofil, se **bilaga 4**). Alternativa egenutvecklade eller kommersiella metoder för att genetiskt verifiera *vanA* och *vanB* med validerad prestanda kan ersätta den här beskrivna PCR-metoden.

Vid positivt PCR-resultat odlas buljongen ut, och misstänkta enterokocker verifieras med art- och resistensbestämning. Observera att *van*-generna kan förekomma även hos bakterier i den normala tarmfloran; till exempel är inte klostridier och alla positiva PCR-fynd VRE.

Detektion med utodling

Anrikningsbuljongerna kan odlas ut på selektivt kromogent substrat med vankomycin, alternativt icke-selektivt medium med vankomycinlapp (7). Plattorna inkuberas i 24 tim för att ge lämplig kolonistorlek att arbeta vidare med. Misstänkta kolonier verifieras med fenotypiska metoder för art- och resistensbestämning, och *van*-gen verifieras med PCR.

Artbestämna VRE med PCR för *ddlE*

Som komplement till artbestämningen med biokemiska metoder kan en PCR för artspecifika ligas-gener (*ddlE*) användas. PCR-metoden skiljer på *E. faecalis* och *E. faecium*. Kommersiella, alternativt egenutvecklade, metoder kan användas för detta. I litteraturen beskrivs metoder för detta som block-PCR med detektion på gel (5). Samma protokoll har även utvecklats för realtidsplattform, se **bilaga 4**.

Sammanfattning

- Anrikning bör, för att få acceptabel känslighet, ske i selektiv buljong. Koncentrationen av vankomycin bör vara 4 mg/L.
- För att få snabbt ut svar av negativa prov bör buljongerna analyseras med realtids-PCR för *vanA* och *vanB*. Misstänkta enterokocker måste artbestämmas och resistensbestämmas samt genomgå genetisk verifiering av *van*-typ.

Referenser

1. Ieven M, Vercauteren E, Descheemaeker P, van Laer F, Goossens H. Comparison of direct plating and broth enrichment culture for the detection of intestinal colonization by glycopeptide-resistant enterococci among hospitalized patients. *J Clin Microbiol.* 1999 May; 37(5): 1436-40.
2. Isenberg HD, Goldberg D, Sampson J. Laboratory studies with a selective *Enterococcus* medium. *Appl Microbiol.* 1970 Sep; 20(3): 433-6.
3. Palladino S, Kay ID, Costa AM, Lambert E J, Flexman JP. Real-time PCR for the rapid detection of *vanA* and *vanB* genes. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2003 Jan; 45(1):81-4.
4. Dahl KH, Simonsen GS, Olsvik O, Sundsfjord, A. Heterogeneity in the *vanB* gene cluster of genomically diverse clinical strains of vancomycin-resistant enterococci. *Antimicrob Agents Chemother.* 1999 May; 43(5):1105-10.
5. Depardieu F, Perichon B, Courvalin P. (2004). Detection of the *van* alphabet and identification of enterococci and staphylococci at the species level by multiplex PCR. *J Clin Microbiol.* 2004 Dec; 42(12): 5857-5860.

Epidemiologiska typningsmetoder för VRE

Epidemiologisk typning av bakterier används i första hand för att jämföra bakterieisolat då misstanke om smittspridning finns. För att identifiera en sannolik smittkedja krävs i första hand ett epidemiologiskt samband i tid och rum mellan patienter/personer, och dessutom ett samband mellan olika isolat som visas genom överensstämmande typningsresultat.

Rekommenderad metodik för epidemiologisk typning av enterokocker, liksom för de flesta bakteriearter är pulsfältsgelelektrofores (PFGE), en metod som baserar sig på klyvning av bakteriens DNA med restriktionsenzym följt av separation av DNA-fragment i en agarosgel, och analys av bandmönster (Figur 1). För varje bakterieart måste testbetingelserna optimeras, både i val av restriktionsenzym och i övriga förhållanden i testsystemet. I den mån det finns internationellt accepterade metoder är det fördelaktigt att följa dessa, men sådana finns tyvärr endast för ett fåtal bakteriearter som till exempel *Staphylococcus aureus*, särskilt meticillinresistenta *S. aureus* (MRSA). Internationellt accepterade kriterier för att bedöma samband mellan isolat kan ofta användas vid analys av isolatens bandmönster, men frågeställningen i det enskilda fallet, samt erfarenhet av den lokala eller nationella situationen, måste också vägas in vid bedömning. En av nackdelarna med PFGE är att resultaten inte är numeriska och därmed inte enkelt kommunicerbara mellan laboratorier. Trots detta har PFGE använts och används som en av de mest diskriminerande typningsmetoderna för MRSA, PNSP och för bakterier som tillhör familjen *Enterobacteriaceae* och metoden är således väl etablerad. Den kommer under överskådlig tid att finnas tillgänglig vid referenslaboratorium för att analysera misstänkta anhopningar av bakterieisolat och för nationell övervakning.

Det finns alternativa DNA-baserade typningsmetoder för enterokocker som till exempel MLST (Multi Locus Sequence Typing) och MLVA (Multi Locus Variable Number of Tandem Repeats Analysis). MLST baseras på sekvensering av sju ”house-keeping genes” vilket gör den dyrbar och mindre snabb, men fördelen med metoden är att resultatet lätt kan kommuniceras i form av sekvenstyper (ST). Den är, liksom för andra bakteriearter, mindre diskriminerande än PFGE och lämpar sig därför bättre för globala fylogenetiska studier. MLVA är också en sekvensbaserad metod och snabbare än MLST. Den har ännu inte prövats i tillräcklig omfattning för att man ska kunna rekommendera den som alternativ till PFGE.

Det finns i nuläget ingen konsensus internationellt om vilken metod som är mest lämpad för epidemiologisk typning av VRE, varken för *E. faecalis* eller för *E. faecium*. Det vore önskvärt med en sekvensbaserad metod (liknande spa-typning för MRSA) som är överlägsen i snabbhet och som ger resultat som enkelt kan kommuniceras till omvärlden.

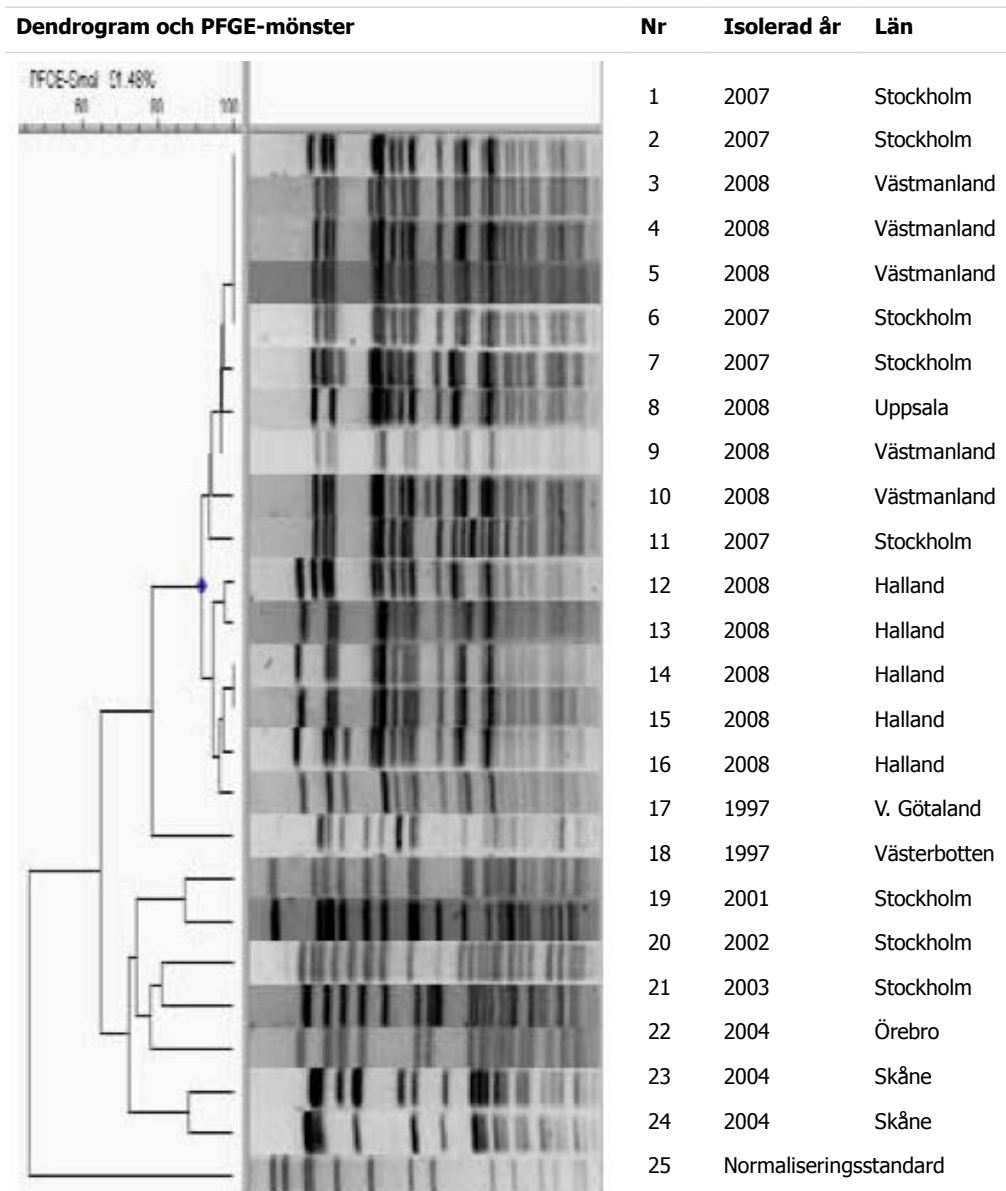
Fram till 2006 anmäldes i genomsnitt 26 nya fall per år från hela landet. Under andra halvåret 2007 ökade antalet anmälda VRE-fall signifikant. Även 2008 ökade antalet anmälda fall kraftigt, men följdes av färre antal anmälningar under 2009 och 2010

(se nedan, ”VRE-epidemiologi i Sverige”). Folkhälsomyndigheten anser därför att det är viktigt att Sverige kan behålla sin i internationell jämförelse relativt gynnsamma situation avseende VRE. Därför bör en samlad nationell kunskap om genetisk likhet mellan identifierade isolat som påvisar aktuell smittspridning prioriteras. Detta för att skapa underlag till såväl riktade preventiva insatser som till utvärdering av insatserna.

Sammanfattning

Epidemiologisk typning har i huvudsak tre syften:

- vid utredning och kontroll av VRE-utbrott på lokal nivå
 - för nationell samordning av kunskapen om utbrotten för att få en överblick över epidemiologin
 - vid utvärdering av preventiva insatser.
- Typning av VRE utförs i dagsläget huvudsakligen med PFGE.
 - Misstänkta klonala utbrott bör verifieras med PFGE.
 - För nationell överblick av pågående VRE-spridning inom landet bör isolat från samtliga nyupptäckta fall skickas till Folkhälsomyndigheten för epidemiologisk typning. Återkoppling till insändande laboratorium och till ansvarig smittskydds-enhet bör ske inom 14 dagar.



Figur 1. Epidemiologisk typning av VRE med hjälp av PFGE och datorstött dendrogramanalys med hjälp av programmet BioNumerics®. Dendrogrammet, och den markerade greningspunkten (♦) på över 90 procents likhet, illustrerar släktskap mellan isolat av *E. faecium* med *vanB*-gen som tillhör den stam som förekom i Stockholm, Västmanland och i Halland 2007–2010 (Nr 1–16). De skiljer sig från tidigare isolat av *E. faecium* med *vanB*-gen från mindre utbrott i olika län i Sverige 1997–2004 (Nr 17–24).

Bakgrund

Vad är VRE?

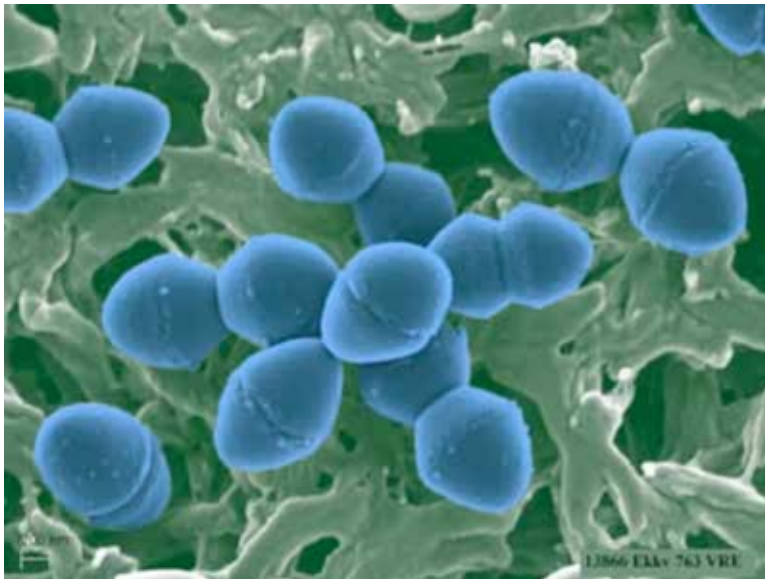
AV KARIN TEGMARK WISELL, SMITTSKYDDSinSTITUTET

Enterokocker är hos friska individer en del av den normala bakteriefloran i tarmen och i genitalia och munhåla. Enterokocker kan orsaka infektioner företrädesvis hos äldre personer med nedsatt immunförsvar. Enterokockinfektioner förekommer också hos individer som fått upprepade antibiotikakurer, eller som under längre perioder varit beroende av invasiva katetrar. Urinvägs- och sårinfektioner är de vanligaste typerna av enterokockinfektioner, men mycket svårbehandlade infektioner som sepsis och endokardit förekommer också. Enterokocker är mycket motståndskraftiga mot antibiotika och endast ett fåtal medel står till förfogande när antibiotikabehandling är motiverad. Detta gäller särskilt *E. faecium* där antibiotikapreparatet vankomycin i många fall är det enda väl beprövade och etablerade behandlingsalternativet. Utöver detta är enterokocker hårdiga och tål långa perioder av torka. De har god förmåga att vidhäfta till olika typer av material och de överlever både länge och är svåra att städa bort i miljön. Dessa egenskaper gör att enterokocker lätt etableras i sjukhusmiljöer och de har under de senaste åren på många håll i världen blivit ett av de största vårdrelaterade problemen. Särskilt gäller detta enterokocker som utvecklats resistens mot vankomycin, det vill säga vankomycinresistenta enterokocker (VRE).

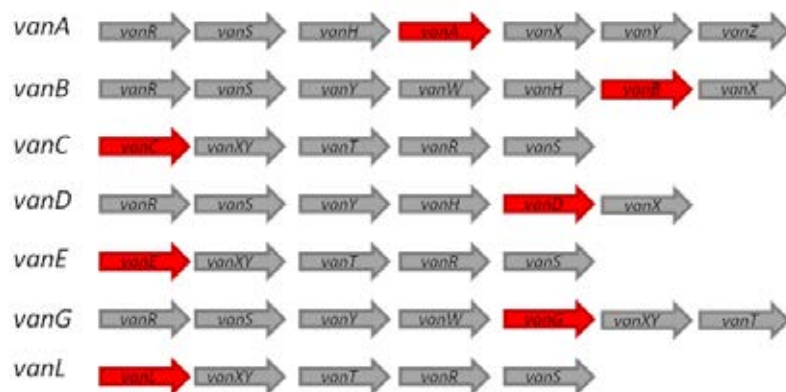
Begreppet VRE inkluderar semantiskt samtliga bakterier som tillhör släktet (genus) *Enterococcus* och som inte är behandlingsbara med vankomycin. Praktiskt har dock VRE fått betydelsen av överförbar vankomycinresistens av typen *vanA* och *vanB* hos de kliniskt relevanta arterna *E. faecalis* och *E. faecium*.

Vankomycinresistens hos enterokocker orsakas av en serie sammanhängande gener (genkluster), där samtliga gener betecknas med prefixet *van* följt av en bokstav som specificerar funktionen av den specifika genen (Figur 3). De olika genklustren benämns efter namnet på genen som kodar för det enzym (ett ligas) som ytterst är ansvarigt för modifieringen av cellväggen i VRE-bakterierna. Till dags dato (2011) har åtta olika ligas-varianter identifierats (*vanA*, *vanB*, *vanC*, *vanD*, *vanE*, *vanG*, *vanL* och *vanM*), vilka var och en sitter i unika genkluster. De kliniskt mest frekventa klustren innehåller *vanA* eller *vanB*.

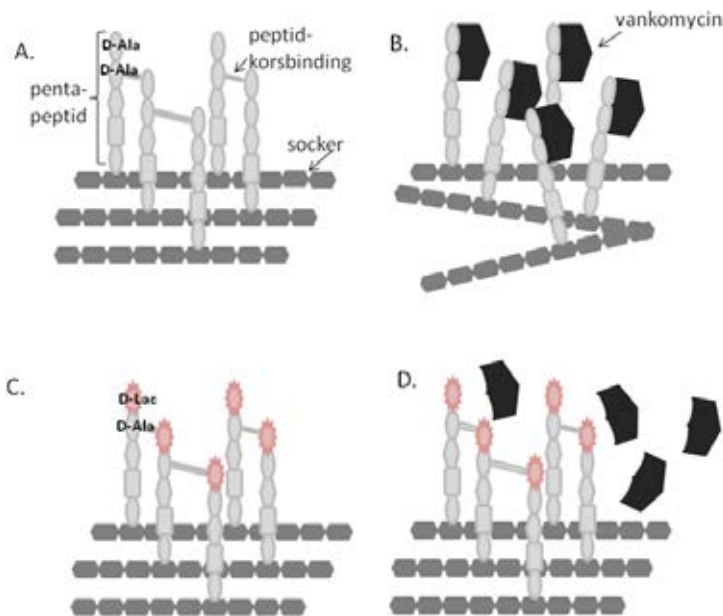
Inom samtliga kluster återfinns, utöver ligas-generna, även de regulatoriska generna *vanR* och *vanS*. I övrigt innehåller klustren ett varierande antal gener som kodar för proteiner med olika funktioner. Gemensamt för samtliga kluster är att samspelet mellan de proteiner som generna kodar för resulterar i en alternativ cellväggsbyggsten, D-alanin-D-laktat respektive D-alanin-D-serin (D-ala-D-lac respektive D-ala-D-ser). Vankomycin kan inte binda lika bra till bakterier med den alternativa cellväggstrukturen och dessa bakterier påverkas därför mindre av detta antibiotikum (Figur 4).



Figur 2. Svepelektronmikroskopisk bild av vankomycinresistenta enterokocker. Foto: Smittskyddsinstitutet och Elektronmikroskopienheten vid Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge.



Figur 3. Uppbyggnaden av de sju olika *van*-klustren. Ligas-generna är markerade med rött. *vanR* och *vanS* kodar för proteiner med regulatorisk funktion. *vanX*, *vanY* och *vanXY* kodar för enzymer som klyver bort den normala D-ala-D-ala strukturen i cellväggen. *vanH* står för produktionen av D-lac. *vanT* står för produktionen av D- ser. *vanZ* kodar för ett protein som krävs för teikoplaninresistens. *vanW* kodar för ett protein med okänd funktion.



Figur 4. A) Cellväggens uppbyggnad hos naturligt vankomycinkänsliga *Enterococcus spp.* Penta-peptid-kedjorna korsbinds genom de terminala D-ala-D-ala-enheterna i de olika kedjorna, vilket stabiliserar cellväggen som blir rigid och hållfast. B) Vankomycin binder till de två terminala aminosyror D-ala-D-ala hos vankomycinkänsliga *Enterococcus spp* och förhindrar därmed korsbindningen mellan penta-peptidkedjorna, vilket resulterar i en defekt cellvägg. C) Cellväggens uppbyggnad hos vankomycinresistenta *Enterococcus spp* (VRE). Den terminala D- alanin aminosyran i penta-peptid-kedjan är utbytt mot aminosyran D-laktat, alternativt D-serin. Pentapeptidkedjorna kan fortfarande korsbindas genom de terminala D-ala-D-lac/ D-serenheterna. D) Vankomycin har låg affinitet och binder inte till den alternativa strukturen D-ala-D-lac, respektive D-ala-D-ser hos VRE. Pentapeptid-kedjornas korsbindning påverkas därför inte trots närvaron av vankomycin, och cellväggen förblir rigid och hållfast.

De olika *van*-klustren

Naturlig vankomycinresistens förekommer hos *E. gallinarum*, *E. casseliflavus* och *E. flavescens* genom kromosomalt lokaliserade *vanC*-kluster (*vanC*₁, *vanC*₂ respektive *vanC*₃). Hos övriga enterokocker är vankomycinresistensen förvärvat. Det har påvisats att *vanA*, *vanB*, *vanG*, *vanL* och *vanM*-klustren är överförbara mellan bakterier, medan *vanC*, *vanD* och *vanE*-klustren inte är överförbara. Lokalisationen av *vanA* och *vanB* finns rapporterad på såväl kromosom som plasmid, medan *vanC*, *vanD*, *vanE*, *vanG* och *vanL* endast återfunnits på kromosomen. *vanA* och *vanB* är i regel lokaliserade i specifika genelement som kan kopieras från en stam till en annan (= konjugativa transponer), vilket innebär att resistensen kan ”smitta”.

De olika *van*-klustren ger upphov till olika grad av vankomycinresistens. Variationen beror på flera faktorer, där *van*-genernas lokalisering (plasmid/kromosom), typ av ligas liksom typ av regleringssystem, antas vara av betydelse. *vanA*-klustret medför även resistens mot teikoplanin och är beroende av genen *vanZ*.

I **bilaga 1** beskrivs de olika *van*-klustren närmare.

Referenser

1. Cetinkaya Y, Falk P, Mayhall CG. Vancomycin-resistant *enterococci*. Clin. Microbiol. Rev. 2000 Oct; 13(4):686-707.
2. Paulsen IT, Banerjee L, Myers GS, Nelson KE, Seshadri R, Read TD et al. Role of mobile DNA in the evolution of vancomycin-resistant *Enterococcus faecalis*. Science 2003 Mar 28; 299(5615):2071-4.
3. Handwerker S, Skoble J. Identification of chromosomal mobile element conferring high-level vancomycin resistance in *Enterococcus faecium*. Antimicrob. Agents Chemother. 1995 Nov; 39(11):2446-53.
4. Courvalin P. Vancomycin resistance in Gram-positive cocci. Clin. Infect. Dis. 2006 Jan 1;42 Suppl 1:S25-34.
5. Casadewall B, Courvalin P. Characterization of the *vanD* glycopeptide resistance gene cluster from *Enterococcus faecium* BM4339. J. Bacteriol. 1999 Jun; 181(12):3644-8.
6. Depardieu F, Kolbert M, Pruul H, Bell J, Courvalin P. *VanD*-type vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* and *Enterococcus faecalis*. Antimicrob. Agents Chemother. 2004 Oct; 48(10): 3892-3904.
7. Abadia Patino L, Christiansen K, Bell J, Courvalin P, Perichon B. *VanE*-type vancomycin-resistant *Enterococcus faecalis* clinical isolates from Australia. Antimicrob. Agents Chemother. 2004 Dec; 48(12):4882-5.
8. McKessar SJ, Berry AM, Bell JM, Turnidge JD, Paton JC. Genetic characterization of *vanG*, a novel vancomycin resistance locus of *Enterococcus faecalis*. Antimicrob. Agents Chemother. 2000 Nov; 44(11): 3224-8.
9. Boyd DA, Willey BM, Fawcett D, Gillani N, Mulvey MR. Molecular Characterization of *Enterococcus faecalis* N06-0364 with Low-Level Vancomycin Resistance Harboring a Novel D- Ala-D-Ser Gene Cluster, *vanL*. Antimicrob. Agents Chemother. 2008 Jul; 52 (7): 2667-72.
10. Xiaogang X, Dongfang L, Guoquan Y, Xinyu Y, Shi W, Yan G, Demei Z, Fupin H, Yingyuan Z, Fu W, Jacoby GA and Wang M. *vanM*, a New Glycopeptide Resistance Gene Cluster Found in *Enterococcus faecium*. Antimicrob. Agents Chemother. 2010 Nov; 54 (11): 4643-4647

VRE-epidemiologi i Sverige

AV TOMAS SÖDERBLOM, MAGNUS THORE
OCH BARBRO OLSSON-LILJEQUIST, SAMTLIGA VID SMITTSKYDDSinSTITUTET

I Sverige är vankomycinresistenta enterokocker (VRE) anmälningspliktiga enligt smittskyddslagen sedan 1 januari 2000. Enligt Socialstyrelsens föreskrift ska mikrobiologiska laboratorier anmäla fynd av VRE till smittskyddsläkaren i landstinget och till Folkhälsomyndigheten.

Laboratoriekriterier (enligt Socialstyrelsen) för diagnos är:

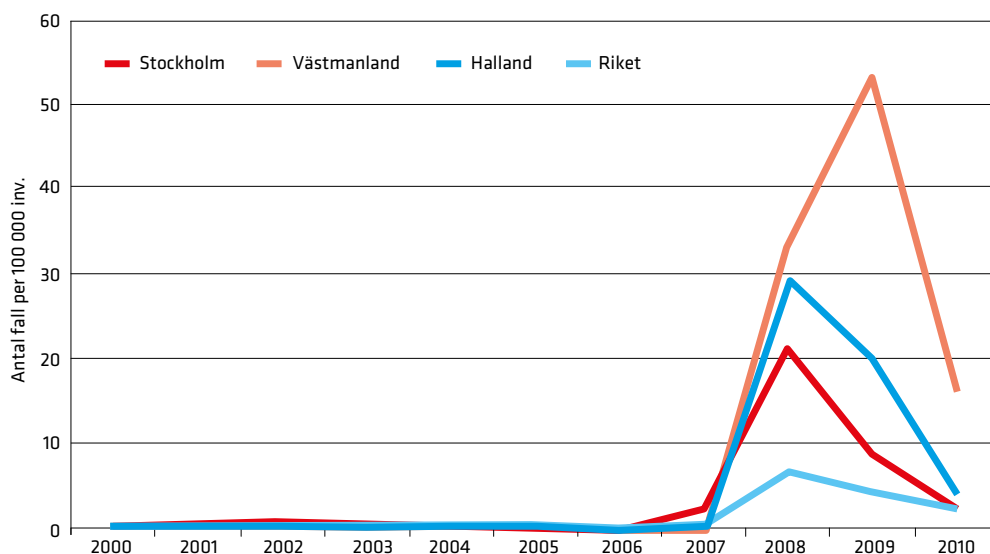
- påvisande av fenotypiskt vankomycinresistenta *E. faecium* eller *E. faecalis* och
- påvisande av genetisk markör för vankomycinresistens i isolatet.

Klinisk anmälan ska göras av behandlande läkare, som även ansvarar för smittspårning.

Svensk VRE epidemiologi mellan åren 2000 och 2010

Under perioden 2000–2006 anmäldes mellan 18 och 47 fall per år med VRE, totalt 184 anmälda fall. Ett fåtal tillfällen med spridning av VRE inom svensk sjukvård rapporterades under dessa sju år med anmälningsplikt, men antalet drabbade personer vid varje tillfälle understeg 20. Hösten 2007 började antalet anmälda VRE-fall att öka kraftigt. Totalt 43 fall anmäldes under augusti till december 2007, och majoriteten av fallen anmäldes från Stockholms län där smittspridning med VRE startade. Ytterligare två län, Västmanland och Halland, rapporterade VRE-utbrott som båda upptäcktes under 2008. Totalt 618 nya VRE-fall rapporterades under 2008. Den kraftiga ökningen av antalet fall speglade den intensifierade smittspårning och provtagning som genomfördes i de tre drabbade landstingen. Totala antalet rapporterade VRE-fall minskade under 2009 och 2010 till 402 respektive 214 nya fall.

Den nationella incidensen av VRE var mindre än ett fall per 100 000 invånare under 2000–2007 (Figur 5). Högst incidens på nationell nivå noterades 2008 med 6,7 fall per 100 000 invånare. Den högsta incidensen, i de län där VRE-spridning förekom, noterades år 2008 i Stockholm med 21 fall per 100 000 invånare och i Halland med 29 fall per 100 000 invånare. I Västmanland noterades den högsta incidensen 2009 med 53 nya fall per 100 000 invånare. I samtliga tre län sjönk VRE-incidensen under 2010.



Figur 5. Incidens av VRE i Stockholm, Västmanland och Halland samt i Sverige totalt (= Riket) under åren 2000–2010.

Av de 1 277 VRE-fall som anmäldes under perioden 1 augusti 2007–31 december 2010 anmäldes 86 procent från länen med de kända utbrotten. De utgjordes av 688 fall från Stockholm, 257 från Västmanland och 158 från Halland. Övriga VRE-fall under perioden rapporterades från 17 olika län. Majoriteten av fallen var smittade i Sverige (1 167 fall) och i 95 procent av dessa var VRE-smittan associerad med sjukvård. Under den angivna perioden hittades 74 procent av de inhemskt smittade fallen genom smittspårning/kontaktspårning, 13 procent vid screening och 8 procent vid utredning av kliniska symptom. I resterande fall angavs annan orsak, alternativt saknades en angiven provtagningsorsak.

Av de 1 167 inhemska VRE-fallen var totalt 1 159 fall smittade med *E. faecium*, av vilka 997 hade *vanB*-gen och 162 hade *vanA*-gen (Tabell 1). *E. faecalis* diagnostiserades i sex fall, fem med *vanA*-gen och ett med *vanB*-gen. I övriga fall saknades information om art och/eller *van*-typ. Av fallen med *E. faecium vanB* var 96 procent angivna som sjukvårdsassocierade, och motsvarande siffra för fallen med *E. faecium vanA* var 90 procent. Det kan noteras att i Stockholms län pågick under den aktuella perioden en samtidig smittspridning med *E. faecium* med *vanA*-gen.

Tabell 1. Fördelning av art och genotyp hos inhemska VRE-fall anmälda under perioden 1 augusti 2007–31 december 2010.

Län	Antal fall	<i>E. faecium</i> <i>vanB</i>	<i>E. faecium</i> <i>vanA</i>	<i>E. faecalis</i> <i>vanA</i>	<i>E. faecalis</i> <i>vanB</i>
Stockholm	642	504	136	3	-
Västmanland	257	248	8	1	-
Halland	155	147	8	-	-
Övriga län (n = 12)	113	98	10	1	1
Totalt	1 167	997	162	5	1

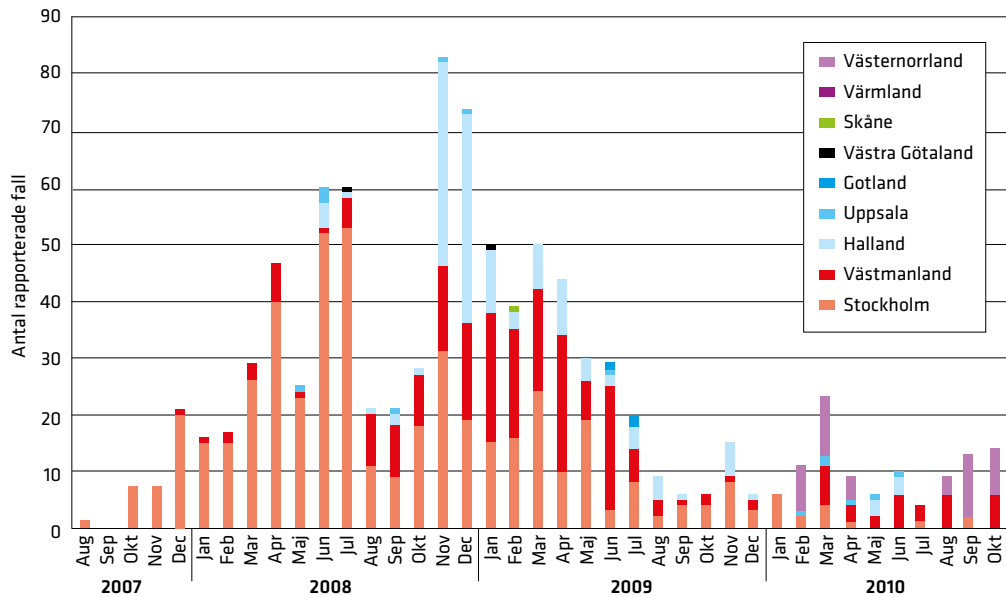
Enligt den först insända laboratorierapporten för varje enskilt fall isolerades VRE från feces i 81 procent och från urin alternativt rektum i vardera 4 procent samt från sår i 3 procent. Invasiv VRE-infektion (fynd i blod) rapporterades hos 21 fall 1 augusti 2007–31 december 2010.

Könsfördelningen av VRE-smittade var jämn. Medianåldern hos de inhemskt sjukhusförvärvade fallen var 78 år (1–98 år) för kvinnor och 71 år (18–96 år) för män.

Epidemiologisk typning som utförts med PFGE på isolat som skickats till Smittskyddsinstitutet visade att i stort sett alla *E. faecium* med *vanB*-gen från Halland och Västmanland tillhörde den aktuella utbrotsstammen under 2008–2009. Enligt uppgift från Stockholm hade merparten av fallen därifrån också denna stam. Under 2010 minskade andelen fall med utbrotsstammen. Stammen har fått beteckningen SE-EfmB-0701 enligt nu gällande nationell nomenklatur.

Sedan de första rapporterna kom om VRE-utbrott under andra halvåret 2007 har, till och med 31 december 2010, totalt 872 fall rapporterats som inhemskt sjukvårdsmittade med *E. faecium vanB* av typen SE-EfmB-0701 från Stockholm, Västmanland och Halland. Epidemikurvan för dessa fall ses i Figur 6. Fall med denna utbrotsstam har även rapporterats från andra landsting, i många fall beroende på patientförflyttningar mellan landsting. Sådana fall har rapporterats från Uppsala (14 fall), Gotland (3), Västra Götaland (2), Skåne (1) och Värmland med 1 fall.

I Figur 6 framgår att utbrotsstammen SE-EfmB-0701 minskade kraftigt under 2010. En ny utbrotsstam, också den *E. faecium vanB* som fått PFGE-beteckningen SE-EfmB-1001, har däremot drabbat Västernorrland och utgjorde en stor andel av rapporterade fall under 2010.



Figur 6. Epidemikurva för inhemska fall angivna som sjukvårdssmittade med *E. faecium* med *vanB*-gen, från län i Sverige 1 augusti 2007–31 december 2010. Fallen under 2007–2009 domineras av Stockholm, Västmanland och Hallands län, medan ett utbrott med en ny stam förekommer i Västernorrland under 2010.

Resistensepidemiologi – data från övervakning i Sverige som rapporteras till EARSS/EARS-Net

I det europeiska övervakningssystemet (tidigare EARSS, från 2010 EARS-Net) ingår bakteriefynd vid invasiv sjukdom, det vill säga bakterier identifierade huvudsakligen från blod. Till ECDC rapporterar alla europeiska länder som ingår i EARSS/EARS-Net fynd av följande bakteriearter: *Escherichia coli*, *S. aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, *E. faecalis*, *E. faecium* och *Pseudomonas aeruginosa*. Nätverket med dess databas administrerades fram till 2009 av RIVM, det holländska folkhälsoinstitutet, men organiseras från 2010 av ECDC (Europeiska smittskyddsmyndigheten). Omfattningen av resistensövervakningen är dock densamma. Fynd av invasiva vankomycinresistenta *E. faecium* gjordes i Sverige under 2003, 2004, 2008 och 2009. De åren rapporterades 1–2 procent av de invasiva isolaten som vankomycinresistenta, och samtliga hade *vanB*-gen. Rapporteringen från Sverige täcker cirka 75 procent av befolkningen och är alltså inte heltäckande; till exempel ingår bara ett av de stora laboratorerna i Stockholmsområdet i övervakningen. Detta medför sannolikt en viss underrapportering av invasiv VRE-sjukdom till EARSS/EARS-Net.

VRE hos animalieproducerande djur – zoonotisk kommentar

AV BJÖRN BENGTSSON OCH OSKAR NILSSON, STATENS VETERINÄRMEDICINSKA ANSTALT

I mitten av 1990-talet var VRE med *vanA*-gen vanligt hos animalieproducerande djur i Europa. Detta kopplades samman med den omfattande användningen av glykopeptiden avoparcin för att öka tillväxten på djuren. När detta samband stod klart stoppades användningen av avoparcin, först i enskilda länder och senare, 1997, i hela EU. När avoparcin inte längre användes minskade VRE hos animalieproducerande djur dramatiskt, men de kan fortfarande påvisas.

I Sverige användes avoparcin endast under en kortare period, från slutet av 1970-talet till början av 1980-talet. Från år 1986 har tillväxtbefrämjande antibiotika inte använts alls. Sannolikt till följd av detta påvisades inga VRE-isolat hos svensk slaktkyckling i mitten av 1990-talet. Mot slutet av 1990-talet isolerades dock åter VRE från animalieproducerande djur i Sverige och sedan år 2000 har, i och med att selektiva odlingsmetoder som innehåller vankomycin införts, VRE isolerats från en ökande andel av svensk slaktkyckling. De senaste åren har andelen slaktkycklingar som bär på VRE varit cirka 25 procent. Samtliga VRE som isolerats från svensk slaktkyckling har varit *E. faecium* och alla undersökta isolat har varit av *vanA*-genotyp. Vidare tillhör merparten av de undersökta isolaten samma MLST-typ (ST310), varför en klonal spridning antas ha skett. Man har med epidemiologisk typning (PFGE) dock inte funnit samma typer hos människa som de typer som dokumenterats hos fjäderfä. Däremot kan man inte utesluta att själva *vanA*-elementet överförs, eftersom man har visat att det är lokaliserat i samma genetiska element (transposon Tn1546), i bakterier från både djur och människor.

Referenser

1. Statens veterinärmedicinska anstalt [www.sva.se] SVARM Svensk Veterinär Antibiotika Resistens Monitorering; 2007.
2. Nilsson O, Greko C, Top J, Franklin A, Bengtsson B. Spread without known selective pressure of a vancomycin-resistant clone of *Enterococcus faecium* among broilers. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2009 May; 63 (5): 868–72.

Kliniska konsekvenser av VRE

AV ARNE RUNEHAGEN, CFG, SMITTSKYDDSENHETEN VÄXJÖ
OCH ANITA HÄLLGREN, CFG, INFEKTIONSKLINIKEN ÖSTERGÖTLAND

De flesta patienter som koloniserats med VRE utvecklar inte en symtomgivande infektion. Av tio koloniserade patienter kommer sannolikt endast en att visa sig infekterad. Omvänt kan man förvänta sig att när man hittar VRE i en klinisk odling från en patient så finns det ytterligare minst nio koloniserade patienter på avdelningen (1). Enterokocker kan isoleras vid en rad kliniska infektioner. I vissa fall, särskilt om andra mer virulenta organismer isoleras tillsammans med enterokocker i samma odling, är enterokockernas roll i sjukdomsbilden omdiskuterad. Att enterokocker, som isoleras i blododling från patient med tecken på infektion, är av klinisk betydelse ifrågasätts dock sällan. Den mest relevanta grupp att studera när det gäller mortalitet är därför sannolikt patienter med fynd av VRE i blododling.

I en metaanalys som syftade till att utreda huruvida vankomycinresistens är en oberoende riskfaktor för mortalitet vid bakteriemi orsakad av enterokocker, identifierade analysens författare (2) 114 studier. Av dessa mötte 11 studier författarnas inklusionskriterier och 9 analyserades slutligen vidare. Alla studier visade att det fanns en koppling mellan vankomycinresistens och ökad mortalitet, men i 4 av studierna var skillnaden inte signifikant. Sammantaget visade dock analysen att patienter med fynd av VRE i blododling hade en ökad risk att dö, jämfört med patienter med fynd av vankomycinkänsliga enterokocker i blod (OR 2,52; 95 % CI 1,9–3,4) (2).

Vissa patientgrupper löper ökad risk att utveckla en allvarlig VRE-infektion (3). Patienter som genomgått stamcells- eller organtransplantation har en ökad risk för VRE-bakteriemi (4, 5, 6). I en neutropen population med brist på vita blodkroppar, vilket medför nedsatt immunförsvar, är samtidigt klostridieinfektion och allvarlighetsgrad av mukositis, både i kombination och oberoende av varandra, associerade med ökad risk för VRE-bakteriemi (7, 8).

Vad gäller andra konsekvenser av infektioner orsakade av VRE, har man visat på både förlängd vårdtid och ökade kostnader vid VRE-bakteriemi (9, 10). Man har även visat att kolonisationsodling av högriskpatienter kan vara kostnadseffektivt i jämförelse med den ökade kostnad som VRE-bakteriemier orsakar (11). De flesta av dessa studier är gjorda i USA, och de påvisade konsekvenserna är sannolikt inte direkt överförbara till den svenska sjukvården, men de ger ändå en antydning om att det kan vara värt att undvika en situation med endemisk spridning av VRE.

Ett annat problem vid hög VRE-prevalens är risken att vankomycinresistens förs över från de relativt lågvirulenta enterokockerna till de mer patogena *Staphylococcus aureus*. Överföring av *van*-gener från enterokocker till *S. aureus* påvisades redan 1992 *in vitro* (12). Sedan dess har minst nio patienter med kliniska isolat av vankomycinresistenta *S. aureus* (VRSA) diagnostiserats, samtliga med *vanA*-gen och alla i USA (13, 14). I tre av fallen fann man i odling både VRE och VRSA med samma resistensgener, vilket talar för att *van*-gener kan överföras *in vivo* (13).

Slutsatser

- Bakteriemi orsakad av VRE kan kopplas till ökad mortalitet.
- Bakteriemi orsakad av VRE innebär ökade vårdkostnader och förlängd vårdtid.
- Vankomycinresistens kan överföras från enterokocker till *S. aureus*, även *in vivo*.

Referenser

1. Hayden M K. Insights into the epidemiology and control of infection with vancomycin-resistant enterococci. *Clin Infect Dis*. 2000 Oct; 31(4):1058-65.
2. DiazGranados CA, Zimmer S M, Klein M, Jernigan JA. Comparison of mortality associated with vancomycin-resistant and vancomycin-susceptible enterococcal bloodstream infections: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2005 Aug 1;41(3):327-33.
3. Salgado, C. D. (2008). The risk of developing a vancomycin-resistant *Enterococcus* bloodstream infection for colonized patients. *Am J Infect Control*. 2008 Dec; 36(10):175-78.
4. Lautenbach E, Bilker WB, Brennan PJ. Enterococcal bacteremia: risk factors for vancomycin resistance and predictors of mortality. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1999 May; 20(5): 318-23.
5. Montecalvo MA., Shay DK., Patel P, Tacsá L, Maloney SA, Jarvis WR, et al. Bloodstream infections with vancomycin-resistant enterococci. *Arch Intern Med* 1996 Jul 8; 156(13):1458-62.
6. Newell KA., Millis JM, Arnow PM, Bruce DS, Woodle ES, Cronin DC, et al. Incidence and outcome of infection by vancomycin-resistant *Enterococcus* following orthotopic liver transplantation. *Transplantation* 1998 Feb 15;65(3):439-42.
7. Kuehnert MJ, Jernigan JA., Pullen AL, Rimland D, Jarvis WR. Association between mucositis severity and vancomycin-resistant enterococcal bloodstream infection in hospitalized cancer patients. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1999 Oct; 20(10): 660-663.
8. Roghmann MC, McCarter RJ Jr, Brewink J, Cross AS, Morris JG Jr. (1997). *Clostridium difficile* infection is a risk factor for bacteremia due to vancomycin-resistant enterococci (VRE) in VRE-colonized patients with acute leukemia. *Clin Infect Dis*. 1997 Nov; 25(5): 1056-59.
9. Salgado CD, Farr BM. Outcomes associated with vancomycin-resistant enterococci: a meta-analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2003 Sep; 24(9): 690-98.
10. Carmeli Y, Eliopoulos G, Mozaffari E, Samore M. Health and economic outcomes of vancomycin-resistant enterococci. *Arch Intern Med*. 2002 Oct 28; 162(19):2223-8.
11. Muto CA, Giannetta ET, Durbin LJ, Simonton BM, Farr BM. Cost-effectiveness of perirectal surveillance cultures for controlling vancomycin-resistant *Enterococcus*. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2002 Aug; 23(8): 429-35.

12. Noble WC, Virani Z, Cree RG. (1992). Co-transfer of vancomycin and other resistance genes from *Enterococcus faecalis* NCTC 12201 to *Staphylococcus aureus*. FEMS Microbiol Lett 1992 Jun 1; 72(2):195-8
13. Sievert DM, Rudrik JT, Patel JB, McDonald LC, Wilkins MJ, Hageman JC. Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* in the United States, 2002-2006. Clin Infect Dis 2008 Mar 1; 46(5):668-74.
14. Finks J, Wells E, Dyke TL, Husain N, Plizga L, Heddurshetti R, et al. Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*, Michigan, USA, 2007. Emerg Infect Dis. 2009 Jun; 15(6):943-5.

Faktorer som ökar risken att koloniserar eller infekteras av VRE

AV ARNE RUNEHAGEN, CFG, SMITTSKYDDSENHETEN VÄXJÖ
OCH ANITA HÄLLGREN, CFG, INFEKTIONSKLINIKEN ÖSTERGÖTLAND

Utmärkande för de patienter som har en högre risk att koloniserar eller infekteras med VRE är hög ålder samt underliggande åkommor som njursvikt, hematologisk cancer och annan allvarlig sjukdom (1). Att förflyttas mellan avdelningar, komma från ett vårdboende eller ha en lång sjukhusvistelse bakom sig ökar också risken, liksom ingrepp som gastrointestinal kirurgi och transplantation (1). Personer som bär VRE har oftare kvarliggande kateter (KAD) (2). Beskrivningen passar in på en ”multisjuk äldre”, en av de vanligaste patientkategorierna på våra sjukhus.

Även antibiotikabehandling med tredje generationens cefalosporiner, vankomycin eller med antibiotika som har effekt mot anaeroba bakterier är riskfaktorer för bärarskap av VRE (1, 3, 4, 5). Betydelsen av vankomycin är dock inte lika tydlig och har ifrågasatts (6, 7). Kinolonernas roll varierar mellan olika studier (1, 8).

Vilka faktorer ökar risken för att en patient ska sprida VRE vidare?

Vissa faktorer har visats öka risken för att en tidigare koloniserad patient ska sprida VRE vidare. En densitet av VRE i feces av $> 10^4$ CFU/g ökar risken för att den omgivande miljön ska kontamineras med VRE (8). Om en patient har diarré och fekal inkontinens har flera studier visat att detta kan påverka både kolonisationen av patientens egen hud (med sannolikt ökad risk för bakteriemi) och att VRE kan spridas till andra patienter via omgivningen och vårdpersonalens händer (9, 10).

Antibiotikabehandling, främst antibiotika med antianaerob effekt, av en tidigare koloniserad patient ökar densiteten av VRE i feces, vilket i sin tur ökar risken för kontaminering av den omgivande miljön (8). Antibiotikabehandling är sålunda en riskfaktor både för att få och att sprida VRE. Även om KAD och ventrikelsond eller PEG (perkutan endoskopisk gastrostomi) kan vara riskfaktorer för att få VRE (1, 2), saknas evidens för att dessa faktorer ökar risken för vidare spridning.

Vilka faktorer i omgivningen ökar risken för spridning av VRE?

Enterokocker kan överleva länge på torra ytor (över tre månader) (11), längre än MRSA och *E. coli* med ESBL (Extended spectrum betalactamase), vilket gör att kontamination av omgivningen (ytor, undersökningsmaterial m.m.) måste tas med i beräkningen i ännu högre grad än annars vid försök att begränsa spridningen. Risken för att miljön ska vara kontaminerad ökar om den VRE-positiva patienten har haft diarré eller fått antibiotika (12). Att vårdas på ett rum där en VRE-positiv patient vårdats de senaste två veckorna är en oberoende riskfaktor enligt flera studier (13, 14).

Detta ställer extra höga krav på välfungerande rutiner för städning och vårdhygien (14, 15, 16).

Slutsatser

- Äldre, multisjuka patienter har en ökad risk att bli koloniserade och/eller infekterade med VRE.
- Antibiotika, främst cefalosporiner och antibiotika med effekt mot anaeroba bakterier, ökar såväl risken för att bli koloniserad som risken för att personen sprider VRE vidare till omgivningen.
- Enterokocker kan överleva under lång tid i miljön, vilket ställer extra höga krav på städning och på vårdhygienrutiner.

Referenser

1. Safdar N, Maki DG. The commonality of risk factors for nosocomial colonization and infection with antimicrobial-resistant *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus*, gram-negative bacilli, *Clostridium difficile*, and *Candida*. *Ann Intern Med* 2002 Jun 4; 136(11):834-44.
2. Zhou Q, Moore C, Eden S, Tong A, McGeer A. Factors associated with acquisition of vancomycin-resistant enterococci (VRE) in roommate contacts of patients colonized or infected with VRE in a tertiary care hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2008 May; 29(5):398-403.
3. Harbarth S, Cosgrove S, Carmeli Y. (2002). Effects of antibiotics on nosocomial epidemiology of vancomycin-resistant enterococci. *Antimicrob Agents Chemother*. 2002 Jun;46(6):1619-28.
4. Suppola JP, Volin L., Valtonen VV, Vaara, M. Overgrowth of *Enterococcus faecium* in the faeces of patients with hematologic malignancies. *Clin Infect Dis* 1996 Oct; 23(4):694-7.
5. Tornieporth NG, Roberts RB, John J, Hafner A., Riley LW. Risk factors associated with vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* infection or colonization in 145 matched case patients and control patients. *Clin Infect Dis* 1996 Oct; 23(4):767-72.
6. Carmeli Y, Samore MH, Huskins C. The association between antecedent vancomycin treatment and hospital-acquired vancomycin-resistant enterococci: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 1999 Nov 8; 159(20) 2461-8.
7. Ostrowsky BE, Venkataraman L, D'Agata EM, Gold HS, DeGirolami PC, Samore MH. Vancomycin-resistant enterococci in intensive care units: high frequency of stool carriage during a non-outbreak period. *Arch Intern Med*. 1999 Jul 12; 159(13):1467-72.
8. Donskey CJ, Chowdhry TK., Hecker MT, Høyen CK., Hanrahan J A., Hujer AM., et al. Effect of antibiotic therapy on the density of vancomycin-resistant enterococci in the stool of colonized patients. *N Engl J Med*. 2000 Dec 28; 343(26):1925-32.

9. Boyce JM, Opal SM, Chow JW, Zervos MJ, Potter-Bynoe G, Sherman CB, et al. Outbreak of multidrug-resistant *Enterococcus faecium* with transferable *vanB* class vancomycin resistance. *J Clin Microbiol*. 1994 May; 32(5):1148-53.
10. Beezhold, D. W., Slaughter, S., Hayden, M. K., Matushek, M., Nathan, C., Trenholme, G. M., et al. Skin colonization with vancomycin-resistant enterococci among hospitalized patients with bacteremia. *Clin Infect Dis*. 1997 Apr; 24(4):704-6.
11. Neely AN, Maley MP. Survival of enterococci and staphylococci on hospital fabrics and plastic. *J Clin Microbiol*. 2000 Feb; 38(2):724-6.
12. Drees M, Snyderman DR, Schmid CH, Barefoot L, Hansjosten K., Vue PM, et al. Antibiotic exposure and room contamination among patients colonized with vancomycin-resistant enterococci. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2008 Aug; 29(8):709-15.
13. Drees M, Snyderman DR, Schmid CH, Barefoot L, Hansjosten K., Vue PM, et al. Prior environmental contamination increases the risk of acquisition of vancomycin-resistant enterococci. *Clin Infect Dis*. 2008 Mar 1; 46 (5):678-85.
14. Martinez JA, Ruthazer R, Hansjosten K., Barefoot L, Snyderman DR. Role of environmental contamination as a risk factor for acquisition of vancomycin-resistant enterococci in patients treated in a medical intensive care unit. *Arch Intern Med* 2003 Sep 8;163(16):1905-12.
15. Duckro AN, Blom DW, Lyle EA, Weinstein RA, Hayden MK. Transfer of vancomycin-resistant enterococci via health care worker hands. *Arch Intern Med* 2005 Feb 14;165(3):302-7.
16. Hayden M K., Blom DW, Lyle EA, Moore CG, Weinstein RA. Risk of hand or glove contamination after contact with patients colonized with vancomycin-resistant *Enterococcus* or the colonized patients' environment. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008 Feb; 29(2):149-54.

Antibiotikastrategier

AV JESPER ERICSSON, STRAMARÅDET VID SMITTSKYDDSinSTITUTET

Antibiotikastrategier avseende VRE har två syften:

- att motverka selektion av VRE
- att erbjuda effektiv behandling av infektioner som orsakas av VRE.

Strategier för att motverka selektion av VRE

Data om det svenska utbrottet 2007–2010 visar att det nästan uteslutande rörde sig om en stam. Således sker inte en resistensframkallande mutation hos den enskilda patienten, utan bärarskap eller infektion är en följd av kontaktsmitta. Data från studier tyder på att antibiotika gör mottagaren mer mottaglig för att bli koloniserad av VRE genom att antibiotika påverkar den egna tarmfloran (1). Något enskilt antibiotikum är svårt att peka ut, eftersom många av våra vanligaste antibiotika saknar effekt mot enterokocker i allmänhet och mot VRE i synnerhet, men cefalosporiner, karbapenemer, kinoloner och vankomycin har alla nämnts som orsaker till selektion av VRE. Vankomycin förefaller enligt en reviewartikel dock inte vara en säkerställd riskfaktor (2).

Vid bekämpningen av VRE-utbrotten i Västmanland ombads sjukhusläkarna att vara restriktiva med cefalosporinanvändning, vilket ledde till en kraftig minskning av cefuroxim, och en ökning av bensylpenicillin. I hur stor utsträckning detta bidrog till att stävja utbrottet är svårt att bedöma då man parallellt ökade den vårdhygieniska medvetenheten och förändrade städrutiner, men det finns ett tydligt tidsmässigt samband.

Slutsatsen blir att det inte går att peka ut något särskilt antibiotikum, men antibiotika som påverkar tarmfloran, men saknar effekt på enterokocker, ökar sannolikt risken för kolonisation när prevalensen av VRE i omgivningen är hög. Således kan Stramas rekommendationer (3) om att minska användningen av cefalosporiner och kinoloner för att undvika selektion av tarmbakterier med ESBL, även anses gälla för VRE.

Nedan följer exempel på empirisk antibiotikabehandling vid ett antal vanliga infektionsdiagnoser i Västmanland utifrån de behandlingsrekommendationer som man där tog fram i samband med VRE-utbrottet. Eftersom enterokocker inte tillhör de mest virulenta bakterierna och sällan i normalfallet behöver täckas in vid val av empirisk behandling rekommenderas inte heller att man i en utbrottssituation täcker in dessa med sitt antibiotikaval. Detta resonemang baseras på att svenska riktlinjer i normalfallet inte täcker in MRSA i den empiriska antibiotikabehandlingen, samt att den stora majoriteten av VRE-fallen i Västmanland inte uppvisade något symptom och därför endast bör betraktas som bärare. Dessutom sågs endast tre av fall av bakteriemi bland de cirka 250 anmälda fallen av VRE.

Lathund för empirisk behandling av olika infektioner

Hud och mjukdelinfektioner:

Erysipelas	Inj. bensyl-pc 1 g x 3–4
Behandlingstid 10 dagar	T. fenoximetyl-pc 1 g x 3
Abscess/sårinfektion	Inf. kloxacillin 1–2 g x 3
Behandlingstid 7–10 dagar	T. flukoxacillin 1 g x 3

Luftvägsinfektioner:

Pneumoni	Inj. bensyl-pc 1 g x 3–4
Behandlingstid 7 dagar	T. fenoximetyl-pc 1 g x 3
Exacerbation av KOL	T. amoxicillin 500 mg x 3
Behandlingstid 5–7 dagar	

Urinvägsinfektioner:

Pyelonefrit	T ciprofloxacin 500 mg x 2 +/- Inj tobramycin* 4,5 mg/kg 1 gång per dygn*
Behandlingstid 7 dagar	T. ciprofloxacin 500 mg x 2
10–14 dagar	T. sulfametoxazol-trimetoprim 800/160 mg 2 x 2
Cystit hos kvinnor	T. pivmecillinam 200 mg x 3
Behandlingstid 5 dagar	T. nitrofurantoin 50 mg x 3
Cystit hos män	T. ciprofloxacin 500 mg x 2
Behandlingstid 14 dagar	T. trimetoprim 160 mg x 2

Bukinfektioner:

Inj piperacillin-tazobaktam	4 g x 3 +/- Inj. tobramycin* 4,5 mg/kg 1 gång per dygn*
-----------------------------	--

Sepsis/septisk chock:

Fokus luftvägar	Inj bensyl-pc 1–3 g x 4 +/- Inj tobramycin* 4,5mg/kg 1 gång per dygn*
Fokus hud/mjukdelar	Inj.bensyl-pc 1–3 g x 4 + Inf. klindamycin 600 mg x 3 +/- Inj. tobramycin 4,5 mg/kg 1 gång per dygn*
Fokus urinvägar	Inj. cefotaxim 1 g x 3 +/- Inj tobramycin* 4,5 mg/kg 1 gång per dygn*
Fokus buk	Inj. meropenem 0,5 g x 3 +/- Inj tobramicin* 4,5 mg/kg 1 gång per dygn*

Feber med okänt fokus:

T.ex. ”pnuvi”	Inj. bensyl-pc 1 g x 3 + Inj. tobramycin* 4,5 mg/kg 1 gång per dygn*
---------------	---

* I de fall man avser att fortsätta behandling med tobramycin* efter första dosen tas koncentrat efter 8 timmar och värdet av denna styr fortsatt dosering.

Behandling av infektioner orsakade av VRE

De antibiotika som i dagsläget kan bli aktuella i behandlingen av en verifierad eller misstänkt invasiv infektion som orsakats av VRE är linezolid, daptomycin, tigecyklin, teikoplanin (saknar effekt mot VRE med *vanA*) och dalfopristin/quinupristin (saknar effekt mot *E. faecalis*, avregistrerat i Sverige, april 2009, och endast tillgängligt på licens).

Vid okomplicerad urinvägsinfektion (UVI), som orsakats av VRE kan i vissa fall fosfomycin eller nitrofurantoin vara behandlingsalternativ.

Linezolid är det enda preparatet inom gruppen oxazolidinoner och finns i beredningar för peroralt och parenteralt bruk. Upptaget från tarmen är nästan 100 procent, vilket möjliggör peroral behandling, och tidig poliklinisering, vilket kan vara värdefullt ur vårdhygienisk synpunkt. Linezolid har i första hand en bakteriostatisk effekt, vilket utövas genom inhibering av den bakteriella ribosomsyntesen. Preparatet har god *in vitro*-effekt mot VRE och i de flesta studier är MIC₉₀ 2 mg/L (4) (RAF:s brytpunkter 4/4 (5)), även om man från vissa håll i världen rapporterat resistens hos VRE trots liten lokal användning (6). Svenska effektdata för linezolid är av förklarliga skäl begränsade och få internationella studier finns. En stor studie som även inkluderat endokardit och andra svårare infektioner visar klinisk utläkning på 80 procent, och något högre mikrobiologisk effekt (7). I en reviewartikel från 2009 (8) summerades de kliniska studier som gjorts om behandling av VRE, och linezolid nämns som ett av förstahandsalternativen.

Doseringen 600 mg intravenöst alternativt peroralt var 12:e timme.

Daptomycin är ett lipoproteinantibiotikum för parenteralt bruk med effekt mot grampositiva bakterier. Medlet utövar en snabb baktericid effekt genom att destabilisera bakteriernas cellmembran och inhibera proteinsyntes och nukleinsyratranskription. *In vitro*-effekten är god med MIC₉₀ 2–4 mg/L (4) (RAF saknar brytpunkter). Fyra mindre kliniska studier om effekten av daptomycin, varav en är en jämförande studie med linezolid, är publicerade (9, 10, 11, 12, 13). Effektdata är goda. Ingen skillnad ses gentemot linezolid i den jämförande studien. Daptomycin är emellertid inte registrerat för behandling av invasiv sjukdom som orsakas av VRE. Höggradig daptomycinresistens hos VRE finns rapporterad (6).

Doseringen vid *Staphylococcus aureus* bakteriemi: 6 mg/kg intravenöst var 24:e timme.

Tigecyklin är ett glycylyclinantibiotikum, besläktat med tetracyklinerna. Det utövar en bakteriostatisk effekt genom att binda till ribosomens 30S-enhet, och hämmar därigenom proteinsyntesen. *In vitro*-effekten är god (12) men MIC₉₀ sammanfaller i en sammanställning med brytpunkten (4) (RAF 0,25/0,5). Höggradig tigecyklinresistens hos VRE finns rapporterad (6). Det saknas kliniska studier om tigecyklin och VRE. Enstaka fallrapporter finns som beskriver god effekt. I en studie utförd av företaget Whyet som producerar Tygacil[®], det registrerade läkemedel som innehåller tigecyklin, visade man god klinisk effekt i 82 procent av de studerade fallen, men materialet är för litet för att man ska kunna dra några slutsatser (14).

Dosering: 100 mg intravenöst startdos följt av 50 mg intravenöst var 12:e timme.

Teikoplanin är liksom vankomycin ett glykopeptidantibiotikum för intravenöst bruk. Teikoplanin har i huvudsak baktericid effekt och hämmar bakteriernas cellväggs-syntes i ett tidigt skede genom att förhindra tvärbinding av peptidoglykanerna i cellväggen. Antibakteriellt spektrum och indikationsområde är i huvudsak detsamma som för vankomycin. Korsresistens finns mellan preparaten, med undantag för VRE *vanB*, där känslighet för teikoplanin kvarstår. Teikoplanin används i dagsläget sparsamt i Sverige. Förbrukningen utgör ungefär en tiondel av vankomycin, men kan utgöra ett alternativ vid behandling av infektioner orsakade av VRE *vanB*.

Dosering: 400 mg intravenöst var 12:e timme första dygnet; därefter 400 mg intravenöst var 24:e timme.

Dalfopristin/quinupristin är ett kombinationspreparat som består av streptogramin A+B i relation 70:30. Det finns enbart i parenteral form. Det utövar sin antibakteriella effekt genom att det binder till ribosomer och därigenom hämmar proteinsyntesen. När preparatet registrerades i Sverige 2001 var det det enda tillgängliga läkemedlet mot VRE. Det saknar dock effekt mot *E. faecalis*, varför det i många studier som inte redovisat *E. faecalis* och *E. faecium* separat visar låga effektsiffror (8). Övertygande studier finns dock redovisade i Läkemedelsverkets bedömning (15). Resistensutveckling under pågående behandling finns dock beskrivet. Preparatet är sedan april 2009 endast tillgängligt på licens i Sverige.

Dosering 7,5 mg/kg intravenöst var 8:e timme.

Vid isolerad låg UVI orsakad av VRE kan följande preparat utgöra ett alternativ:

Fosfomicin utövar en baktericid effekt genom att hämma cellväggsyntesen. In vitro finns effekt mot ett flertal bakterier, däribland VRE. MIC-värdena är höga, men med de koncentrationer som uppnås i urinen har det i studier visat sig effektivt mot 51 av 52 testade stammar av VRE (16), respektive mot 74 av 75 stammar (17). Kliniska studier saknas, men slutsatsen från *in vitro*-studier är att fosfomicin kan utgöra ett alternativ vid behandling av okomplicerad UVI. Preparatet är i Sverige tillgängligt endast på licens.

Dosering: 3 g varannan dag vid tre tillfällen.

Nitrofurantoin är ett urinvägsantibiotikum som utövar sin effekt genom att hämma bakteriella enzym och orsakar därigenom skada på bakteriellt DNA. Effekten *in vitro* mot enterokocker inklusive VRE är sämre än för ovan beskrivna preparat (8, 17). Bedömningen är att preparatet kan utgöra ett alternativ vid okomplicerad UVI orsakad av VRE.

Dosering: 50 mg var 8:e timme i fem dagar.

Sammanfattningsvis kan man konstatera att det finns flera preparat med god *in vitro*-effekt mot VRE, men att det inte finns lika bra kliniska data. Teikoplanin och dal-fopristin/quinupristin är olämpliga som empirisk behandling eftersom de inte är effektiva mot alla former av VRE, men de kan användas efter resistensbestämning. Tigecyklin och daptomycin har båda bristfällig dokumentation för VRE, och båda saknar indikationen behandling av invasiv sjukdom orsakad av VRE. Linezolid är det preparat som både har effekt mot VRE, oavsett *van*-typ och art, samt har både indikation och visat god effekt i åtminstone en stor studie. Således bör patienter med invasiv infektion orsakad av VRE alltid bedömas individuellt och behandlingen individanpassas. Samtliga av de ovan beskrivna preparaten kan ha en plats i behandlingsarsenalen för enskilda patienter.

Slutsatser

- Antibiotikaförbrukningen bör följas upp på samtliga kliniker. Detta är särskilt viktigt i en utbrottsituation, eftersom antibiotikabehandling (med främst cefalosporiner och antianaeroba medel) ökar risken både att förvärva och sprida VRE. Onödig antibiotikaanvändning ska undvikas.
- Följsamheten till behandlingsrekommendationer om antibiotika bör följas upp. Detta gäller även följsamheten till kirurgisk profylax.
- Rekommendationer för att motverka selektion av VRE vid ett utbrott: håll användningen av bredspektrumantibiotika på så låg nivå som möjligt; arbeta aktivt för att följsamheten till behandlingsrekommendationer följs, dvs. att antibiotika endast förskrivs på relevanta indikationer.
- Vid svåra systemiska infektioner där odling visat växt av VRE kan i första hand något av preparaten linezolid, daptomycin eller tigecyklin användas. På grund av den sparsamma dokumentationen och risken för biverkningar bör valet av antibiotikum vid behandling av invasiv VRE-infektion alltid vara individuellt anpassat. Den kliniska erfarenheten av behandling av VRE är begränsad, liksom dokumentationen.
- Vid behandling av isolerad nedre urinvägsinfektion orsakad av VRE kan fosfomicin eller trimetoprim utgöra alternativ.

Referenser

1. Yehuda C, Eliopoulos GM, Samore MH. Antecedent treatment with different antibiotic agents as a risk factor for vancomycin-resistant *Enterococcus*. *Emerging Infect Dis* 2002 Aug; 8(8):802-7.
2. de Bruin MA, Riley LW. Does vancomycin prescribing intervention affect vancomycin-resistant *Enterococcus* infection and colonization in hospitals? A systematic review, *BMC Infect Dis* 2007 Apr 10; 7: 24.

3. Strama [www.strama.se] ESBL-resistens hos tarmbakterier – förslag till åtgärdsprogram, inklusive bakgrundsdocumentation, december 2007.
4. Eliopoulos GM. Microbiology of drugs for treating multiply drug-resistant Gram-positive bacteria. *J Infect.* 2009 Sep; 59 Suppl 1:S17-24.
5. Referensgruppen för Antibiotikafrågor (RAF) [www.srga.org]
6. Lee do K, Kim Y, Park KS, Yang JW, Kim K, Ha NJ, Antimicrobial activity of mupirocin, daptomycin, linezolid, quinupristin/dalfopristin and tigecycline against vancomycin-resistant enterococci (VRE) from Clinical Isolates in Korea (1998 and 2005). *J Biochem Mol Biol.* 2007 Nov 30; 40(6):881-7.
7. Birmingham MC, Rayner CR, Meagher AK, Flavin SM, Batts DH, Schentag JJ. Linezolid for the treatment of multidrug-resistant, Gram-positive infections: experience from a compassionate- use program. *Clin Infect Dis.* 2003 Jan 15; 36(2):159-68.
8. Wang JL, Hsueh PR. Therapeutic options for infections due to vancomycin-resistant enterococci, *Expert Opin. Pharmacother.* 2009 Apr; 10(5):785-96.
9. Mave V, Garcia-Diaz J, Islam T, Hasbun R. Vancomycin-resistant enterococcal bacteraemia: is daptomycin effective as linezolid? *J Antimicrob Chemother.* 2009 Jul; 64(1):175-80.
10. Sakoulas G, Golan Y, Lamp KC, Friedrich LV, Russo R. Daptomycin in the treatment of bacteremia. *Am J Med.* 2007 Oct; 120(10 Suppl 1):S21-7.
11. Poutsiaka DD, Skiffington S, Miller KB, Hadley S, Snyderman DR. Daptomycin in the treatment of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* bacteremia in neutropenic patients. *J Infect.* 2007 Jun; 54(6):567-71.
12. Grim SA, Hong I, Freeman J, Edwards C, Clark NM, Daptomycin for the treatment of vancomycin-resistant enterococcal infections. *J Antimicrob Chemother.* 2009 Feb; 63(2):414-6.
13. Rossi F, Andreazzi D, Overview of Tigecycline and its role in the era of antibiotic resistance. *Braz J Infect Dis.* 2006 Jun; 10(3):203-16.
14. Florescu I, Beuran M, Dimov R, Razbadauskas A, Bochan M, Fichev G, et al. Efficacy and safety of tigecycline compared with vancomycin or linezolid for treatment of serious infections with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* or vancomycin-resistant enterococci: a Phase 3, multicentre, double-blind, randomized study. *J Antimicrob Chemother.* 2008 Sep; 62 Suppl 1: i17-28.
15. Läkemedelsverket [www.lakemedelsverket.se]. Monografi och värdering av säkerhet och effekt gällande Synercid (quinupristin/dalfopristin). Tryckt version: 2001; 12(2). Tillgängligt från: <http://www.lakemedelsverket.se/malgrupp/Halso---sjukvard/Monografier-varderingar/Humanlakemedel-Arkiv/Synercid-quinupristindalfopristin/>

16. Perri MB, Hershberger E, Ionescu M, Lauter C, Zervos MJ. In vitro susceptibility of vancomycin-resistant enterococci (VRE) to fosfomycin. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2002 Apr; 42(4):269-71.

17. Shrestha NK, Chua JD, Tuohy MJ, Wilson DA, Procop GW, Longworth DL, et al. Antimicrobial susceptibility of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* : potential utility of fosfomycin, *Scand J Infect Dis.* 2003;35(1):12-4.

Screening av VRE – urval och metoder

INGEGERD SJÖGREN, KLINISK MIKROBIOLOGI HALMSTAD
OCH ANITA HÄLLGREN, CFG, INFEKTIONSKLINIKEN ÖSTERGÖTLAND

Screening för bärarskap av vankomycinresistent enterokocker (VRE) är viktigt av vårdhygieniska skäl. Det finns dock en rad frågor att ta ställning till innan man beslutar om screening. Vilka patienter ska screenas i en icke-utbrottsituation? Vilka patienter ska screenas vid ett utbrott? Ska man screena personal vid ett utbrott? Är ”pinn-prov” från rektum (rectal swab) lika bra som fecesprov? Hur ska man odla, anrikning eller inte? Finns fördelar med PCR-påvisning av *vanA*- eller *vanB*-gener eller räcker fenotypisk påvisning av resistens i ett första skede?

Vilka ska screenas?

Screening för bärarskap av VRE i en icke-utbrottsituation är något som förordas i såväl internationella guidelines (1) som i lokala svenska rekommendationer (se kapitlet ”VRE, exempel på svenska vårdprogram”). De som ska screenas är de patienter som uppfattas ha hög risk för att vara koloniserade. Vad som ska betraktas som hög risk beror sannolikt på den lokala och nationella epidemiologin m.m. Man har i studier från länder med relativt hög prevalens av VRE (USA, Italien) identifierat vilka som kan riskera att vara bärare av VRE vid inläggning på sjukhus och utarbetat riskscoringssystem (2, 3). I ett land som Sverige med låg prevalens av VRE, har vård utanför Norden sedan länge identifierats som en riskfaktor. I flera landsting screenas även rutinmässigt dialyspatienter. Vid en situation med flera lokala utbrott tycks en rimlig approach vara att utöka den rutinmässiga screeningen. Patienter som kan vara aktuella är exempelvis patienter som vårdas på avdelningar med stor antibiotikaanvändning eller på avdelningar med frekventa överflyttningar mellan olika landsting, till exempel högspecialiserad vård, eller sådana avdelningar där eftervård efter högspecialiserad vård ges, som till exempel transplantationsavdelningar, IVA, hematologi- eller onkologi- eller dialysavdelningar.

Att det är viktigt med mycket aktiv smittspåringsstrategi vid ett utbrott visar erfarenheterna från utbrotten i de tre svenska landstingen, publicerade beskrivningar av framgångsrika interventioner utomlands, liksom olika guidelines (1, 4). Detta innebär bland annat att man vid ett utbrott screenar alla patienter som vårdats på samma avdelning som en VRE-positiv patient och inte bara rumskamrater (4). I en utbrottsituation tycks det inte som om det finns något att vinna på att screena personal. I de enstaka studier där fekala prover från vårdpersonalen har studerats har VRE sällan påvisats (5, 6).

Vilket provmaterial är att föredra i ett screeningprogram?

Det tycks som om kolonisation av kolon är vanligast och föregår infektion. Även om man i tidigare guidelines från CDC (Centers for Disease Control and Prevention i USA) förordade att prov togs från alla kliniskt relevanta lokaler i tillägg till avföringsprov, så har man störst chans att hitta VRE i ett fecesprov (5). Uppdaterade guidelines

från SHEA (The Society for Healthcare Epidemiology of America) och CDC förordar nu endast prov från feces, rektum eller ett perirektalt prov (1, 7). Vid utbrottet i Stockholm 2008–2009 utvärderade man proven från 216 patienter, både från feces och från någon annan lokal, och hos alla som var positiva för VRE i någon annan lokal fann man även VRE i feces. I ett flertal studier har man visat att sensitiviteten ökar påtagligt om man anrikar provet (inkubering i selektiv buljong före utodling) (8). Detta gäller särskilt om man använder rektala eller perirektala prover. D'Agata visade att medan rektala prover (utan anrikning) hade en känslighet på 100 procent vid en koncentration av $\geq 7,5 \log_{10}$ CFU VRE/g feces, så sjönk sensitiviteten till 0 procent vid $\leq 4,5 \log_{10}$ CFU VRE/g feces (9).

Slutsatser

- För att tidigt upptäcka VRE bör patienter med hög risk för kolonisering av VRE rutinemässigt screenas.
- Material för screeningprov bör utgöras av feces eller tas som pinnprov från rektum eller perirektalt.

Referenser

1. Muto CA., Jernigan JA., Ostrowsky BE, Richet HM., Jarvis WR, Boyce JM, et al. SHEA guideline for preventing nosocomial transmission of multidrug-resistant strains of *Staphylococcus aureus* and *enterococcus*. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2003 May; 24(5):362-86.
2. Tacconelli, E. New strategies to identify patients harbouring antibiotic-resistant bacteria at hospital admission. *Clin Microbiol Infect.* 2006 Feb; 12(2):102-9.
3. Furuno JP, McGregor JC, Harris AD, Johnson JA, Johnson JK., Langenberg P, et al. Identifying groups at high risk for carriage of antibiotic-resistant bacteria. *Arch Intern Med.* 2006 Mar 13; 166(5):580-5.
4. Pearman JW. 2004 Lowbury Lecture: the Western Australian experience with vancomycin-resistant enterococci – from disaster to ongoing control. *J Hosp Infect.* 2006 May; 63(1):14-26.
5. Cookson BD, Macrae MB, Barrett SP, Brown DF, Chadwick C, French GL, et al. Guidelines for the control of glycopeptide-resistant enterococci in hospitals. *J Hosp Infect* 2006 Jan;62(1):6-21.
6. Oh HS, Kim EC, Oh MD, Choe KW. Outbreak of vancomycin resistant *Enterococcus* in a hematology/oncology unit in a Korean University Hospital, and risk factors related to patients, staff, hospital care and facilities. *Scand J Infect Dis* 2004; 36(11-12):790-4.
7. Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L. Management of multidrug-resistant organisms in health care settings, 2006. *Am J Infect Control.* 2007 Dec; 35(10 Suppl 2):S165-93.

8. Reisner BS, Shaw S, Huber ME, Woodmansee CE, Costa S, Falk PS, et al. Comparison of three methods to recover vancomycin-resistant enterococci (VRE) from perianal and environmental samples collected during a hospital outbreak of VRE. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2000 Dec; 21 (12): 775-9.

9. D'Agata EM, Gautam S, Green WK, Tang YW. High rate of false-negative results of the rectal swab culture method in detection of gastrointestinal colonization with vancomycin-resistant enterococci. *Clin Infect Dis.* 2002 Jan 15;34(2):167-72.

Erfarenheter av interventioner internationellt

AV ARNE RUNEHAGEN, CFG, SMITTSKYDDSENHETEN VÄXJÖ
OCH ANITA HÄLLGREN, CFG, INFEKTIONSKLINIKEN ÖSTERGÖTLAND

Det finns beskrivningar av internationella interventioner både vid utbrott (1, 2, 3, 4) och i vårdmiljöer där VRE är att betrakta som endemiskt förekommande (5, 6). Ett flertal artiklar beskriver effekten av specifika interventioner (7, 8, 9, 10, 11). Utöver dessa har det under de senaste åren publicerats ett par artiklar som beskriver framgångsrika interventioner i samband med VRE-utbrott i områden som, liksom Sverige, tidigare haft låg förekomst av VRE (1, 2). Dessa publikationer beskriver ett mångfasetterat arbetssätt med åtgärder som omfattar följande: vårdhygien, optimering av mikrobiologiska tekniker, vårdadministration, inklusive isoleringsmöjligheter, samt ändringar av antibiotikapolicy:

A. Vårdhygieniska åtgärder:

- Öka följsamhet till basala hygienrutiner.
- Förbättra städrutiner.
- Screeningodla medpatienter vid in- och/eller utskrivning.
- Vårda patient med VRE på enkelrum.

B. Optimering av mikrobiologiska tekniker:

- Utveckla laboriemetoder som ger snabbt preliminär svar för VRE.

C. Vårdadministrativa åtgärder:

- Bilda en exekutiv ledningsgrupp med målet att stoppa utbrottet och förhindra att VRE blir endemiskt.
- Åtgärda inadekvata lokaler (öka antal enkelrum med toalett, åtgärda brist på isoleringsmöjligheter etc.).

D. Ändrad antibiotikapolicy:

- Begränsa användningen av tredje generationens cefalosporiner, kombinationer med betalaktam och betalaktamasinhibitor, medel med anaerob aktivitet samt glykopeptider.

Man fann att man noggrant måste kontrollera följsamheten till hygienrutinerna. En hög beläggningsgrad och brist på enkelrum gjorde det svårt att komma till rätta med spridningen på flera avdelningar. Ett nära samarbete med sjukhusledningen var därför nödvändig för att tillfälligt kunna stänga bäddar och införa intagningsstopp (1, 2).

De senaste åren har en rad artiklar publicerats som beskriver betydelsen av aktiv screening för VRE-bärarskap och strikta hygienrutiner (4, 8, 9, 12, 13). Kontamination av miljön omkring en VRE-positiv patient är en viktig faktor, och värdet av en korrekt utförd städning har lyfts fram (3, 7, 10). Endast en studie finns publicerad (Manley m.fl.), som visar effekten av probiotika för att minska graden av VRE-kolonisation hos kända VRE-bärare (11). Artikeln har fått stort genomslag i Sverige,

och i alla tre svenska landsting som har haft större utbrott med VRE har man gett samma probiotika som i studien: *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG). Några studier av nyttan att ge LGG profylaktiskt till patienter som riskerar att koloniserar i samband med en intervention har dock ännu inte publicerats.

Ett flertal studier (14, 15, 16, 17) har visat att tidigare antibiotikaterapi med tredje generationens cefalosporiner, vankomycin eller antibiotika med antianaerob effekt, liksom behandling med multipla antibiotika är riskfaktorer för kolonisation med VRE. Betydelsen av vankomycin är dock omdiskuterad (se avsnitten Faktorer som ökar risken att koloniserar eller infekteras med VRE samt Antibiotikastrategier). Antibiotikabehandling, främst antibiotika med antianaerob effekt, av en tidigare koloniserad patient ökar densiteten av VRE i feces och i och med detta ökar risken för kontaminering av den omgivande miljön och risken för spridning till andra patienter (18). Ändrad antibiotikapolicy, som en av flera åtgärder (19) eller som enda åtgärd (20, 21) finns beskrivet. Effekterna är dock svårvärderade, dels på grund av tveksam studiekvalitet, dels för att andra åtgärder utförts samtidigt. Det tycks dock som att användningen av vankomycin spelar mindre roll, än till exempel användningen av cefalosporiner eller medel med anaerob effekt, vid ett manifest utbrott eller vid en endemisk situation. Värt att ha i minnet är dock att kolonisationstrycket, dvs. andelen koloniserade patienter på en avdelning vid en given tidpunkt, är av avgörande betydelse i en endemisk situation. Om över hälften av patienterna är koloniserade, har alla andra variabler (antibiotika m.m.) bara en marginell effekt på tiden innan resterande patienter koloniserar (22).

Slutsatser

Interventioner med ett mångfasetterat arbetssätt har visat sig framgångsrika. Åtgärderna omfattar: vårdhygien, optimering av mikrobiologiska tekniker, vårdadministration, inklusive isoleringsmöjligheter, samt förändrad antibiotikapolicy.

Referenser

1. Pearman JW. 2004 Lowbury Lecture: the Western Australian experience with vancomycin-resistant enterococci - from disaster to ongoing control. *J Hosp Infect.* 2006 May; 63(1):14-26.
2. Aumeran C, Baud O, Lesens O, Delmas J, Souweine B, Traore, O. (2008). Successful control of a hospital-wide vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* outbreak in France. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2008 Nov; 27(11):1061-4.
3. Falk PS, Winnike J, Woodmansee C, Desai M, Mayhall C G. Outbreak of vancomycin-resistant enterococci in a burn unit. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2000 Sep; 21(9):575-82.
4. Jochimsen EM, Fish L, Manning K., Young S, Singer DA, Baker R, et al. Control of vancomycin-resistant enterococci at a community hospital: efficacy of patient and staff cohorting. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1999 Feb; 20(2):106-9.

5. Hayden MK. Insights into the epidemiology and control of infection with vancomycin-resistant enterococci. *Clin Infect Dis.* 2000 Oct; 31(4):1058-65.
6. Austin DJ, Bonten MJ, Weinstein RA, Slaughter S, Anderson RM. Vancomycin-resistant enterococci in intensive-care hospital settings: transmission dynamics, persistence, and the impact of infection control programs. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1999 Jun 8; 96(12):6908-13.
7. Eckstein BC, Adams DA, Eckstein EC, Rao A, Sethi AK., Yadavalli GK., et al. (2007). Reduction of *Clostridium Difficile* and vancomycin-resistant *Enterococcus* contamination of environmental surfaces after an intervention to improve cleaning methods. *BMC Infect Dis.* 2007 Jun 21;7:61.
8. Srinivasan A, Song X, Ross T, Merz W, Brower R, Perl TM. A prospective study to determine whether cover gowns in addition to gloves decrease nosocomial transmission of vancomycin-resistant enterococci in an intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2002 Aug;23(8):424-8.
9. Hayden MK., Blom DW, Lyle EA, Moore CG, Weinstein RA. Risk of hand or glove contamination after contact with patients colonized with vancomycin-resistant *Enterococcus* or the colonized patients' environment. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2008 Feb; 29(2): 149-54.
10. Hayden MK., Bonten MJ, Blom DW, Lyle EA, van de Vijver DA, Weinstein RA. Reduction in acquisition of vancomycin-resistant *Enterococcus* after enforcement of routine environmental cleaning measures. *Clin Infect Dis.* 2006 Jun 1; 42(11):1552-60.
11. Manley KJ, Fraenkel MB, Mayall BC, Power DA. Probiotic treatment of vancomycin-resistant enterococci: a randomised controlled trial. *Med J Aust.* 2007 May 7; 186(9):454-7.
12. Shadel BN, Puzniak LA, Gillespie KN, Lawrence SJ, Kollef M, Mundy LM. Surveillance for vancomycin-resistant enterococci: type, rates, costs, and implications. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2006 Oct; 27(10):1068-75.
13. Duckro AN, Blom, DW, Lyle EA, Weinstein RA, Hayden MK. Transfer of vancomycin-resistant enterococci via health care worker hands. *Arch Intern Med.* 2005 Feb 14; 165(3):302-7.
14. Safdar N, Maki DG. The commonality of risk factors for nosocomial colonization and infection with antimicrobial-resistant *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus*, gram-negative bacilli, *Clostridium difficile*, and *Candida*. *Ann Intern Med.* 2002 Jun 4; 136(11):834-44.
15. Harbarth S, Cosgrove S, Carmeli Y. Effects of antibiotics on nosocomial epidemiology of vancomycin-resistant enterococci. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002 Jun; 46(6): 1619-28.

16. Suppola JP, Volin L, Valtonen VV, Vaara M. Overgrowth of *Enterococcus faecium* in the feces of patients with hematologic malignancies. Clin Infect Dis 1996 Oct; 23(4):694-7.
17. Tornieporth NG, Roberts RB, John J, Hafner A, Riley LW. Risk factors associated with vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* infection or colonization in 145 matched case patients and control patients. Clin Infect Dis. 1996 Oct; 23(4):767-72.
18. Donskey CJ, Chowdhry TK., Hecker MT, Hoyer CK., Hanrahan J A, Hujer AM, et al. Effect of antibiotic therapy on the density of vancomycin-resistant enterococci in the stool of colonized patients. N Engl J Med. 2000 Dec 28; 343(26):1925-32.
19. de Bruin MA, Riley LW. Does vancomycin prescribing intervention affect vancomycin-resistant *Enterococcus* infection and colonization in hospitals? A systematic review. BMC Infect Dis. 2007 Apr 10; 7:24.
20. Meyer E, Schwab F, Pollitt A, Bettolo W, Schroeren-Boersch B, Trautmann M. Impact of a change in antibiotic prophylaxis on total antibiotic use in a surgical intensive care unit. Infection. 2010 Feb; 38(1):19-24.
21. Carling P, Fung T, Killion A., Terrin N, Barza M. Favorable impact of a multidisciplinary antibiotic management program conducted during 7 years. Infect Control Hosp Epidemiol. 2003 Sep; 24(9): 699–706.
22. Bonten MJ, Slaughter S, Ambergen AW, Hayden MK., van Voorhis J, Nathan C, et al. The role of "colonization pressure" in the spread of vancomycin-resistant enterococci: an important infection control variable. Arch Intern Med. 1998 May 25;158(10):1127-32.

VRE-utbrott i Halland 2008–2009, aspekter på miljöodlingar

AV KARIN KIDD-LJUNGGREN, VÅRDHYGIEN, KLINISK MIKROBIOLOGI, HALMSTAD

Halland var fram till våren 2008 förskonat från känd spridning av VRE. Rutinscreening av dialyspatienter ledde i april 2008 till att två patienter vid Länssjukhuset i Halmstad upptäcktes vara VRE-bärare. En månad senare visade rutinodling bland IVA-patienter att VRE växte i ventrikelsköljvätska hos en patient. Breda kontrollodlingar på samtliga medpatienter på avdelningarna och ett äldreboende visade under sommaren ytterligare sju fall. I slutet av september 2008 hittades VRE i kliniska odlingar från patienter vid Hallands sjukhus Varberg. Efter en lugn höst hittades under 2009 nya fall utgånga från länssjukhuset samt även en viss smittspridning inom kommunala boenden.

Totalt 146 fall av VRE hade den 31 december 2009 konstaterats i Halland, varav 6 med *vanA* och de övriga med *vanB*. Patienternas medelålder var 73 år. Patienterna var antingen äldre, multisjuka, eller hade nedsatt immunförsvar eller en kombination av dessa faktorer.

Ett antal olika strategier har använts för att hantera smittan och begränsa smittspridningen. En viktig del har varit utbildning. Fokus har lagts på att förstå smittagens och smittvägar. Målet har varit att erbjuda all vårdpersonal inom slutenvård, öppen och kommunal vård i Halland en grundutbildning i vårdhygien, med ambitionen att därefter erbjuda kortare uppdateringar vartannat år. VRE-positiva patienter och deras anhöriga har också informerats om smittvägar och risker för smittspridning samt uppmuntrats till handdesinfektion.

Alla VRE-positiva patienter har isolerats på vårdrum med egen toalett och odlats vid utskrivningen. När antalet nya fall minskat ändrades odlingspolicyn för patienterna. Vid varje nytt VRE-fall har samtliga medpatienter på avdelningen kontrollodlats. Slutstädning efter utskrivning har inneburit mekanisk gnuggning med Gigasept eller Virkon, därefter har rummen miljöodlats. Om det varit möjligt har rummen inte återbelagts förrän man fått negativt miljöodlingssvar.

De första miljöodlingarna som togs under senvåren 2008 illustrerade mycket tydligt hur VRE-smittan spreds. Det var huvudsakligen ”tagytor” i miljön nära patienten som blev positiva. Vi kunde så småningom också se hur VRE kunde finnas kvar i miljön i flera månader efter att en VRE-positiv patient vårdats där. Mellan april 2008 och december 2009 togs totalt 5 469 miljöodlingar, varav 179 (3,7 procent) blev positiva. Tekniken har utvecklats till att odlingarna alltid utförs av hygiensjuksköterskor, att man odlar från flera platser med samma pinne och att pinnarna därefter poolas inför odlingen på laboratoriet.

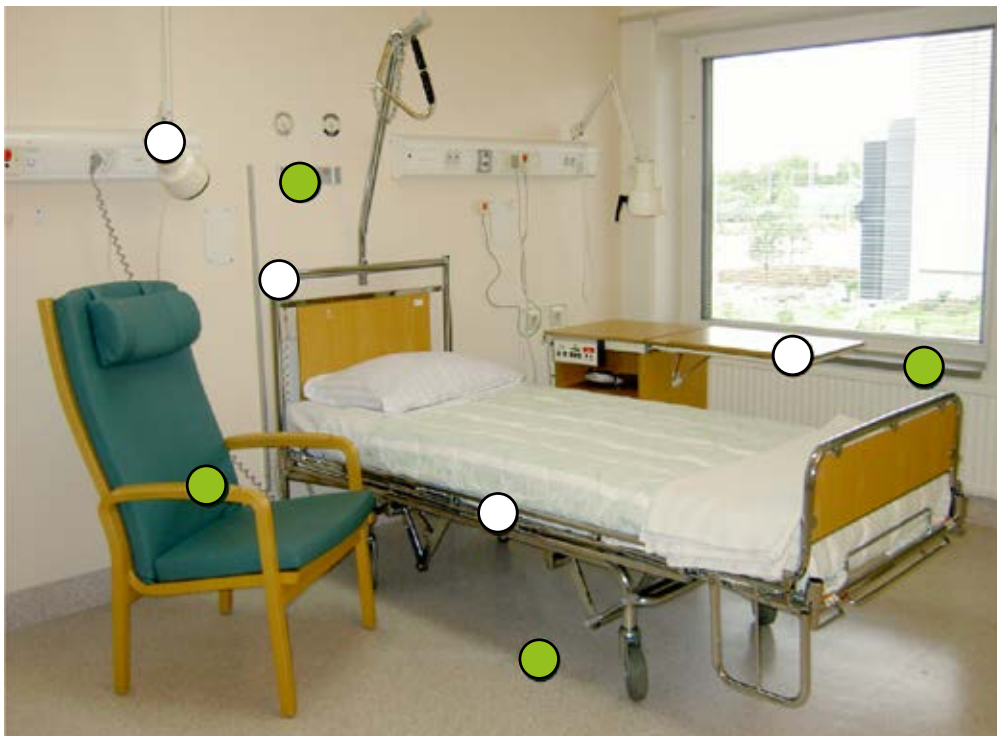
De platser där VRE vuxit mest efter städning har varit i miljön nära patienten, såsom säng och sängbord, därefter på telefon och knappkontroller, fätöljer och andra tygmöbler, samt spoldesinfektorer och toalettstolar. De trender som kunnat konstateras har varit att VRE växer på ytor som personal eller patienter ofta vidrör och att vissa

patienter är storspridare. Det har blivit färre positiva miljöodlingar sedan städpersonalen fått särskild utbildning om detta.

Argument för att göra miljöodling är att identifiera storspridare och att det är en god hjälp för att spåra smitta. En negativ miljöodling utgör ett kvitto på väl genomförd städning och synliggör behovet av lättstädade vårdmiljöer. Samtidigt har det fungerat som ett utmärkt pedagogiskt verktyg vid undervisningen i basala hygienrutiner.

Mot miljöodling talar den avsevärda kostnad det innebär, samt de extrainsatser det kräver av det vårdhygieniska teamet. Om man beslutar att avvakta negativa miljöodlingssvar innan ett vådrum nybeläggs leder det ofta till svår och ohanterlig platsbrist, speciellt i en utbrottssituation.

Sammanfattningsvis finns det argument både för och emot miljöodling. Det logiska torde vara att använda miljöodling i begränsad utsträckning och snarare som punktinsatser än som en regelbunden rutin i samtliga fall av VRE-smitta.



Figur 7. Bilden är ett exempel på hur VRE etableras i vårdmiljö. Vita punkter är ställen där miljöodlingar blivit positiva i samband med vård av patient med VRE-bärarskap. Gröna punkter motsvarar negativa miljöodlingar för VRE.

Foto: Eva Edberg, Centrallasarettet i Västerås

VRE-utbrott i Västmanland 2008–2009, utbildningsaspekter

AV DANIEL HEIMER, VÅRDHYGIEN, MIKROBIOLOGISKT LABORATORIUM VÄSTERÅS

VRE-utbrottet i Västmanland är en del av det nationella utbrottet av VRE som pågick under 2007–2010. Samma klon som spreds i Stockholms län och i Landstinget i Halland överfördes också till drygt 220 patienter i landstinget Västmanland. Den första patienten som fanns bära på VRE hittades genom en urinodling i januari 2008. Ganska snart stod det klart att vi hade en omfattande smittspridning. Stora insatser, på många plan, krävdes för att minska smittspridningen, och under senare delen av 2009 konstaterades endast ett fall per månad. Under januari 2010 diagnostiserades ingen patient som positiv för VRE.

Detta avsnitt belyser speciella utbildningsinsatser som varit en del av det totala arbetet för att få bukt med smittspridningen, dvs. utbildning utöver den som alltid ingår i de ordinarie arbetsuppgifterna på avdelningen för vårdhygien.

Högskoleutbildning som bygger en grund för god hygienkunskap

Landstingen i Västmanland och Sörmland har under flera år samarbetat kring en kurs i Vårdhygien vid Mälardalens högskola omfattande 7,5 poäng. Kursen vänder sig till undersköterskor och sjuksköterskor. Många som går kursen arbetar som hygienombud i olika verksamheter. Utbildningen ger en bra baskunskap i vårdhygienfrågor, och deltagarna uppmuntras att tänka i andra banor och att granska sina egna verksamheter i ett nytt perspektiv. Regelbundna gemensamma träffar med hygienombuden är ett kraftfullt verktyg för att upprätthålla en bra kontakt och kommunikation mellan hygienavdelningen och verksamheterna. Via hygienombuden kan man även föra ut viktig hygieninformation till verksamheterna och fortlöpande stämma av hur hygienarbetet fortskrider dag för dag.

Ger utbildning bättre följsamhet eller förändrat beteende? Traditionella föreläsningar och traditionellt undervisningsmaterial har begränsad effekt för att förändra ett beteende (1). Det som har visat sig ha effekt är ett angreppssätt där man kombinerar flera metoder, till exempel lokala konensusprocesser, kampanjer, påminnelser etcetera. Dessutom har det bra effekt om man använder påminnelser och interaktiva undervisningstillfällen.

Vilka behöver utbildning och i vad?

De flesta personalgrupper får kunskap om basala hygienrutiner i sin grundutbildning, men för alla är det inte lika tydligt hur viktigt det är att också följa hygienrutinerna. Kulturen på arbetsplatsen har stor betydelse för följsamheten.

Vår utbildningsstrategi tog fasta på de grupper som vi bedömde hade fått mindre utbildning tidigare eller som vi uppfattar som nyckelpersoner. Grupper som inte fått så mycket utbildning är till exempel transportpersonal och städpersonal, men också patienter och anhöriga. En nyckelgrupp som var särskilt svår att nå var läkargruppen.

Våra utbildningsinsatser under VRE-epidemin berörde i första hand

- basala hygienrutiner
- städrutiner
- spridningsvägar för VRE.

E-utbildning, en utbildningsmodell i tiden

För att nå alla anställda producerade vi en e-utbildning om basala hygienrutiner. Den är tillgänglig för alla anställda inom landstinget och inom kommunal vård.

Handhygienbroschyr

Patienter och anhöriga behöver kunskap om hur viktigt det är att med god handhygien för att förhindra spridning av resistenta bakterier. En handhygienbroschyr delades ut till alla patienter med lättfattlig information om hur och varför man tvättar och desinfekterar händerna. I samarbete med Folkhälsomyndigheten har den översatts till ett tiotal språk.

Städpersonalen – en nyckelgrupp

Städpersonalen betraktades som en nyckelgrupp. Genom en korrekt utförd städning kan de i hög grad bidra till att minska smittspridningen. De fick genom utbildning i två steg en bättre förståelse för hur en korrekt städning ska utföras. Även transportpersonalen fick en grundläggande hygienutbildning. Ansvarsfördelningen mellan vårdpersonalen och städpersonalen har även definierats. Vårdpersonalen rengör patientnära ytor och städar ur rum efter att patienten gått hem, och städpersonalen utför daglig städning av golv och toalett- och hygienutrymmen.

Läkarna viktiga

Läkarna är viktiga att få med sig, och den enskilde läkaren har ett ansvar att fungera som god förebild. Därför hölls under slutet av 2008 och början av 2009 ett antal lunchföreläsningar som var obligatoriska för alla läkare. Vid dessa gavs information om VRE-spridningen och dessutom gavs utbildning i basala hygienrutiner. Lokala Stramas skriftliga antibiotikarekommendationer gick även igenom. Inför detta framställdes ett antibiotikakort med lokala Stramas förslag till behandling av olika akuta infektionstillstånd.

Smittsamma bakterier måste synliggöras

Även för många människor inom vården är kunskapen om bakterier bristfällig och ämnet abstrakt. Det är en utmaning att visa att det som inte syns trots allt finns. Att ett infekterat sår med pus innehåller bakterier är inte svårt att förstå. Men att en patient utan infektionstecken eller en ”ren” yta i patientens närhet kan vara kontaminerad av bakterier är svårare att på djupet ta till sig. Vi har försökt att illustrera detta genom miljöödlingar och bilder av dem. En av de mest talande bilderna är den av patienttrummet där VRE-fyndställena är markerade som färgade punkter (se sid 44). Ett annat sätt att öka medvetenheten om detta har varit att ge personalen återkoppling på

”kvaliteten” på den patientnära städningen. Inför detta gjordes upprepade bakteriologiska provtagningar efter städning varefter resultaten demonstrerades. Efter att antal odlingsomgångar, och i takt med att medvetenheten ökat, blev de färgade punkterna (= VRE-förekomst) färre och färre.

Vi använde också regelbundna nyhetsbrev och uppdaterade ständigt vår hemsida för att och sprida information om det aktuella VRE-läget.

Referenser

1. Bero LA, Grilli R, Grimshaw JM, Harvey E, Oxman AD, Thomson MA, Closing the gap between research and practice: an overview of systematic reviews of interventions to promote the implementation of research findings, BMJ 1998 Aug 15;317(7156) 465-8

VRE-utbrott i Stockholm 2007–2009, aspekter på probiotika

AV OLLE ASPEVALL, VÅRDHYGIEN, KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET HUDDINGE

I Stockholms län diagnosticerades under perioden 2000–2006 VRE hos mellan 1 och 13 patienter per år (1). Patienter i hemodialys, som utgör en högriskgrupp, har screeningodlats för VRE årligen. Under oktober och november 2007 upptäcktes en anhopning av VRE-fall på njurmedicinska kliniken och på transplantationskliniken, Karolinska Universitetssjukhuset, Huddinge.

Det följande är en redogörelse för de totalt 662 VRE-fallen (från oktober 2007) i Stockholms län fram till och med februari 2010, samt för de åtgärder som vidtogs. Beskrivningen fokuserar på Karolinska Universitetssjukhuset i Huddinge eftersom flest fall diagnostiserades där.

E. faecium, *vanB* var under den aktuella perioden den dominerande art-resistens-kombinationen med 503 av totalt 662 fall. Två olika PFGE-typer, båda *E. faecium*, dominerade. För båda dessa typer var spridningen på Karolinska Universitetssjukhuset i Huddinge mest omfattande (422 fall). VRE förekom i stor omfattning även på Karolinska Universitetssjukhuset i Solna och på Södersjukhuset, men också på 19 andra vårdinrättningar i länet. Samtidigt med spridningen av *vanB*-smitta pågick spridning av VRE av *vanA*-typ, den sistnämnda i endast begränsad omfattning (totalt 154 fall).

Spridningen av den dominerande typen av VRE (lokal beteckning *vanB-07-01*, totalt 456 fall) som började på njurmedicinska kliniken och transplantationskliniken fortsatte successivt till gastro-, hematologi-, infektions- och geriatrikavdelningarna. Den andra VRE-typen (lokal beteckning *vanA-08-01*) hittades först på gastro- och intensivvårdsavdelningar. Senare tillkom avdelningarna geriatrik och infektion. Det är värt att notera att spridning på intensivvårdsavdelningar var ovanligt, i kontrast till vad som beskrivs i litteraturen.

Antalet fall av VRE-smittspridning mer än halverades under 2009, men minskningen gällde bara en av VRE-typerna (lokal beteckning *vanB-07-01*).

I Tabell 2 anges de viktigaste åtgärderna som Karolinska Universitetssjukhuset i Huddinge vidtog för att minska spridningen av VRE.

Den sjukhusövergripande styrgruppen fick genom sin sammansättning en mycket viktig funktion. Då företrädare från berörda kliniker ingick förmedlades gruppens beslut snabbt ut i verksamheten.

En randomiserad studie hade tidigare visat förkortad bärarskapstid hos kroniskt njurinsufficianta patienter med VRE (2) som fick *Lactobacillus rhamnosus* GG (Gefilus®) varför detta gavs till flera patienter. Patienter med neutropeni eller akut pankreatit fick inte Gefilus® eftersom det bedömdes som en risk. Även andra studier (3, 4) har visat att *Lactobacillus rhamnosus* GG kan hämma enterokocker.

I detta utbrott går det inte att avgöra hur stor inverkan de enskilda åtgärderna har haft. Det finns ett tidsamband mellan då *Lactobacillus rhamnosus* GG började användas och när antalet nya VRE-fall började minska i juni och juli 2008. Det skulle vara värdefullt om effekten av *Lactobacillus rhamnosus* GG på VRE- kolonisation kunde studeras ytterligare.

Tabell 2. Viktiga åtgärder för att minska spridningen av VRE

Oktober 2007	Omfattande provtagning inom berörda enheter.
Fortlöpande	Hygienronder och undervisning på avdelningar med spridning av VRE.
December 2007	En sjukhusövergripande styrgrupp som följer VRE-läget och som upprättade en central åtgärdsplan inrättades. Gruppen hade representanter från chefläkarorganisationen, klinisk mikrobiologi, smittskydd Stockholm, vårdhygien Stockholms län och berörda verksamheter.
Fortlöpande	Omfattande skriftlig information spreds via intranät och andra kanaler: statistik, central åtgärdsplan, lokala åtgärdsprogram, patientbrev, provtagningsanvisningar, frågor och svar.
April 2008	VRE-statistik lämnades varje vecka till styrgruppen.
Maj 2008	Muntlig och skriftlig information gavs till patienter om hygienregler, inkl. instruktioner för handhygien.
Maj 2008	Generellt förbud mot bufféserving.
Juni 2008	Genomgång av antibiotikapolicy.
Juni–juli 2008	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG (Gefilus®) gavs till alla patienter på berörda avdelningar. Sedan september 2009 endast till VRE- bärare.
Januari 2009	Patientsäkerhetsdialog med samtliga verksamheter.
Oktober 2009	Genomgång av rutiner och ansvarsfördelning avseende städning av vårdutrymmen.

Referenser

1. Smittskyddsinstitutet [www.smi.se] 2008– Statistik helår VRE. Tillgänglig från: <http://www.smi.se/statistik/vanComycinresistententerokokker-vre/>
2. Manley KJ, Fraenkel MB, Mayall BC, Power DA. Probiotic treatment of vancomycin-resistant enterococci: a randomised controlled trial. *Med J Aust.* 2007 May 7;186(9):454-7.
3. Millette M, Cornut G, Dupont C, Shareck F, Archambault D, Lacroix M. Capacity of human nisin- and pediocin-producing lactic acid bacteria to reduce intestinal colonization by vancomycin-resistant enterococci. *Appl Environ Microbiol.* 2008 Apr; 74(7):1997-2003.
4. Fazeli H, Mirlouhi M, Mohammadi Ghalaei P. The Inhibitory Effect of *Lactobacillus rhamnosus* GG on vancomycin resistant *Enterococcus faecalis* colonization in Mouse. *Journal of Kerman University of Medical Sciences.* 2009; 16(4):307-317.

Hantering av VRE, exempel på svenska vårdprogram

AV GÖRAN HEDIN, AVDELNINGEN FÖR KLINISK MIKROBIOLOGI FALUN

I maj 2009 hade smittspridning av VRE i form av utbrott förekommit på sjukhusen i fem svenska städer: Umeå (U), Malmö (M), Stockholm (S), Västerås (V) och Halmstad (H). På samtliga platser agerade vårdhygien/smittskydd och gav skriftliga råd och anvisningar med syfte att stoppa utbrotten och säkerställa en god hygienisk standard. Dessa råd och anvisningar har fått olika benämningar: vårdprogram, VRE vårdrutiner, handlingsplan för VRE etc. I detta avsnitt används termen vårdprogram som samlingsnamn.

Det är oftast en lokal arbetsgrupp, där olika åsikter och överväganden kommer till uttryck, som skriver lokala vårdprogram. Olika typer av åtgärder kan vara aktuella beroende på vilka kliniker som är involverade, hur många som redan blivit smittade och hur många som kan ha exponerats för smittan. Ur praktisk och ekonomisk synvinkel finns även de begränsningar som man måste ta hänsyn till. För att få ökade resurser behövs som regel stöd från sjukhusledningen. Det kan vara svårt att rekommendera åtgärder på rätt nivå, dvs. att finna åtgärder som stoppar eller begränsar utbrottet utan att de är alltför omfattande och kostsamma. I denna balans måste man även ta hänsyn till de kostnader och problem som kan uppstå i framtiden om smittspridningen inte hejdas.

Anvisningar som är gemensamma för alla vårdprogram

Några anvisningar återkommer i samtliga vårdprogram. Det gäller till exempel att all vårdpersonal vid all patientkontakt ska tillämpa basala hygienrutiner. Andra exempel på mycket likartade anvisningar är hur tvätt och avfall ska hanteras (nämligen ”som vanligt”), vad man ska tänka på vid undersökning och behandling av en smittad patient utanför den egna vårdavdelningen, och vad som gäller om en smittad patient tar emot besök på avdelningen. Det finns i vårdprogrammen även påminnelser om att nyupptäckt VRE ska anmälas enligt smittskyddslagen, och att journaler ska märkas.

Riskfaktorer

I tre vårdprogram anges riskfaktorer för spridning från en viss patient: patient med VRE som har diarré (S), patient med VRE som har diarré, avförings-/urininkontinens, KAD/RIK, bukdrän/stomi/PEG, omlägningskrävande sår, trakeostoma (U), patient med VRE som har diarré, sår, eksem, KAD, infarter eller stomi (H).

I två vårdprogram anges i stället vilka patienter som riskerar att bli VRE-bärare, dvs. riskfaktorer för spridning till en viss patient: patient med diarré, immunosuppression, KAD, sår, skadad hud, infarter eller dränage (V), svårt sjuka patienter, immunsupprimerade och äldre (H). Om de angivna riskfaktorerna bygger på egna lokala erfarenheter eller på litteraturstudier framgår inte.

Screeningodling, smittspårningsodling och VRE-bärarskap

När patienter läggs in anger samtliga granskade vårdprogram att screeningodling ska utföras om patienten har sjukhusvårdats eller fått avancerad poliklinisk behandling utanför Sverige för mindre än sex månader sedan. Alla vårdprogram utom ett (S) anger dessutom att screeningodling ska göras om patienten vårdats vid en svensk vårdenhet med VRE-problem. Även tidigare känd VRE-positiv patient ska screeningodlas enligt flera vårdprogram (U, M, V, H). I ett fall anges att patienter som behandlats med vancomycin en längre tid ska screeningodlas (H).

Enligt samtliga vårdprogram ska provtagningslokaler vid screening vara feces eller pinnprov rektum (några vårdprogram tar även upp stomi), KAD urin och sår. I ett par vårdprogram anger man att screeningodling dessutom ska tas från insticksställen (V, M).

Smittspårningsodling

Anvisningarna för vilka som ska odlas vid smittspårning skiljer sig till viss del.

I vårdprogrammen finns följande varianter: samtliga patienter på samma avdelning där man identifierat en ny patient med VRE (S, H); veckoodlingar för patienter inlagda på avdelning med känd patient med VRE (S); veckoodlingar varannan vecka (H); utskrivningsodlingar på samtliga patienter som skrivs ut från avdelning med känd patient med VRE (S, V: t.o.m. en vecka efter att patient med VRE skrivits ut, H: t.o.m. en månad efter att en patient med VRE skrivits ut). Enligt ett annat vårdprogram tas smittspårningsodlingar på patienter som delat rum eller delat toalett med VRE-bärare (M). Enligt ett vårdprogram anges endast att vårdhygien ska kontaktas (U).

Provtagningslokaler vid smittspårning: feces eller pinnprov rektum (S, V); feces eller pinnprov rektum samt eventuellt sår (H). Vid fynd av VRE tas kompletterande odlingar från denna patient: feces, KAD-urin och sår (S).

VRE-bärarskap

Fyra vårdprogram anger att tidigare känd VRE-bärare ska odlas igen när hon eller han läggs in (U, M, V, H). Ytterligare anvisningar handlar om att ta kontrollodlingar för att bedöma patientens smittsamhet när patienten har läkt hud och är fri från infarter/katetrar och KAD. Detta görs tidigast en vecka efter avslutad antibiotikabehandling eller antiseptisk tvättning. Ingen säker definition av smittfrihet (U).

Den som en gång varit koloniserad/infekterad med VRE kan bli livslångt koloniserad i tarmen och det är svårt att säkerställa om personen är fri från bärarskap. Hos den som har VRE i sin tarmflora, men som inte har några riskfaktorer, inte har diarré eller är fecesinkontinent är smittrisen liten. De vårdhygieniska restriktionerna kan hävas i samråd med vårdhygien efter bedömning av varje enskilt fall (M).

I nuläget finns ingen säkerställd kunskap om hur länge en patient är bärare av VRE, inte heller om riskfaktorernas betydelse. Det är patientens behandlande läkare som enligt smittskyddslagen ska ombesörja regelbundna kontrollodlingar av VRE-positiv

patient. Tills vidare rekommenderas i samtliga vårdprogram fecesodling var tredje månad. Efter tre negativa odlingar kontaktas vårdhygien för ställningstagande till fortsatt uppföljning (H).

Vård av patient med känd VRE

I de olika vårdprogrammen finns en del skillnader. Det är inte så oväntat eftersom till exempel tillgången på enkelrum med egen toalett och dusch kan variera. Relativ brist på enkelrum kan dessutom uppstå om många patienter blir VRE-bärare. Vårdprogrammen rekommenderar följande: Eget rum på infektionsklinik med egen toalett och dusch om patienten har diarré, VRE i luftvägarna, sår/hudlesion/eksem, KAD, infarter eller stomi (M). Helst för alla patienter med VRE (H), annars helst eget rum på annan avdelning. Helst för patienter med diarré (V), annars eget rum på annan avdelning (V).

En del vårdprogram anger att patient med VRE ska vårdas i eget rum med egen toalett och dusch (M, förutom de som vårdas på infektionsklinik enligt ovan) om patienten har diarré (S, U, V), och helst även övriga patienter (S), om de har sår, KAD, infarter eller stomi (V).

När man jämför de olika vårdprogrammen är det tydligt att eget rum med egen toalett och dusch önskas i så gott som samtliga fall för patienter med känd VRE, och dessutom helst på infektionsklinik (tre av vårdprogrammen). Brist på lämpliga rum har dock tvingat fram kompromisser. Två vårdprogram anger att överbeläggningar inte ska förekomma på en avdelning som vårdar en patient med känd VRE eller där utskrivningsodlingar efter vård av sådan patient pågår (S, V).

Patienternas handhygien

En patient med VRE kontaminerar sannolikt ofta sina händer med VRE, till exempel i samband med toalettbesök, och kan sedan sprida smittan vidare till andra patienter via händerna, till exempel vid bufféserving. Detta har uppmärksammats i några av vårdprogrammen som ger anvisningar om patienternas handhygien.

Programmets uppmaningar om handtvätt: patienter uppmanas till handtvätt före måltid och efter toalettbesök (S, V); handdesinfektion rekommenderas (S, V); patientbroschyr om handhygien finns (S, V); patienten informeras om vikten av god handhygien (U); patienten får instruktioner om noggrann handhygien, speciellt i samband med toalettbesök och före måltid (H).

Bufféserving

Vårdprogrammen avråder från bufféserving rent generellt (S). Den får i vilket fall inte förekomma på avdelningar där VRE-smitta har konstaterats (H). Patient med diarré, urininkontinens och/eller fecesinkontinens ska inta måltiderna på vådrummet. Övriga patienter får äta med övriga patienter men inte ta mat från buffé (U). Ett vårdprogram rekommenderar att patienten isoleras på eget rum (M).

Städning och desinfektion

Det är välkänt, från utbrott av VRE i andra länder, att VRE ofta kontaminerar den yttre miljön i patienternas närmaste omgivning. Bakterierna kan överleva länge i miljön och det är därför viktigt med städning och desinfektion för att förhindra indirekt kontaktsmitta.

Punktdesinfektion

Enligt samtliga granskade vårdprogram ska punktdesinfektion utföras, dvs. spill av allehanda kroppsvätskor ska genast torkas upp och ytan ska därefter desinfekteras med alkoholbaserat ytdesinfektionsmedel med tensid.

Rutinmässig städning och desinfektion

Anvisningarna för städning och desinfektion för å ena sidan hanteringen av golv och å andra sidan s.k. tagytor (sängstolpar, sänggrindar, sängbord, dörrhandtag, toalettspolknopp, vattenkranar etc.) skiljer sig åt. Tagytor desinfekteras med alkoholbaserat ytdesinfektionsmedel med tensid, dagligen (S, M); två gånger dagligen (H); eller var tredje timme (V). Om patienten delar toalett och dusch med annan patient måste tagytorna på toaletten och duschen desinfekteras med alkoholbaserad ytdesinfektion med tensider varje gång en patient med känd VRE använt utrymmet och innan någon annan patient använder det (S). Vad gäller golv anges i de flesta fall att vådrummet ska städas dagligen med rengöringsmedel och vatten (U, S, V, H). Vissa vårdprogram påpekar att rumsbunden städutrustning ska användas (S, V, H), eller att städutrustningen ska värmedesinfekteras efter varje användning (U, S, V). Ett vårdprogram förordar noggrann mekanisk städning med desinfektionsmedel på golvet (M).

Slutstädning

När en patient skrivs ut och innan platsen övertas av en annan patient utförs slutstädning. Även anvisningarna för slutstädning skiljer sig åt i de olika vårdprogrammen: vådrum och toalett rengörs och desinfekteras med desinfektionsmedel (U, M, H); toalettutrymmet desinfekteras och duschdraperi och textilier tvättas (S); golvet i vådrummet rengörs med rengöringsmedel (S) och tagytor desinfekteras med alkoholbaserat ytdesinfektionsmedel med tensid (S, V). Gemensamt för samtliga granskade vårdprogram är anvisningen att all utrustning och allt material som använts ska rengöras och desinfekteras. Engångsmaterial ska kasseras. Som framgår är det alltså olika syn på behovet av golvdesinfektion vid slutstädning, från att man inte alls desinfekterar golv (V) till att man desinfekterar golvet i toalettutrymmet enbart (S), eller golvet både i toalettutrymmet och i vådrummet (U, M, H). Om golvet rengörs utan desinfektionsmedel får man räkna med att VRE kan finnas kvar på golvet.

Miljöodling

Det är väl känt att VRE ofta finns på ytor i den yttre miljön i närheten av patienter som är koloniserade med VRE. I ett fall (S) har man valt att endast informera om detta faktum och att betona att det är mycket viktigt med noggrann rengöring och

desinfektion. I vissa vårdprogram anger man att miljöodling ska utföras, dvs. provtagning och odling för VRE (H, M, V). Miljöodling har i något program gjorts i pedagogiskt syfte för att kunna visa konkret, till exempel med hjälp av bilder, var i miljön VRE finns. I ett fall (H) har man gjort miljöodling efter varje slutstädning och krävt att någon ny patient inte får tas in på rummet förrän negativt svar på miljöodlingen har anlänt. Det finns ingen standardiserad metod för hur miljöodling ska utföras. Vanliga metoder som används är tryckplatta, alternativt provtagning med fuktad provtagningspinne. Om man använder provtagning med provtagningspinne som stoppas ned i en anrikningsbuljong så kan enstaka bakterier hittas, men det är inte möjligt att skilja sparsam från riklig mängd bakterier. Mängden bakterier i miljön har dock sannolikt betydelse för risken för smittspridning.

Mikrobiologisk diagnostik, laboratoriernas rutiner år 2009

AV ARNE RUNEHAGEN, CFG, SMITTSKYDDSENHETEN VÄXJÖ
OCH ANITA HÄLLGREN, CFG, INFEKTIONSKLINIKEN ÖSTERGÖTLAND

Under januari och februari 2009 fick Centrala fältepidemiologiska gruppen (CFG, då kopplad till Socialstyrelsen) i uppdrag att inventera VRE-situationen i Sverige. Uppdraget gick till Anita Hällgren och Arne Runehagen. Arbetet resulterade i ett dokument som publicerats av Socialstyrelsen, 2009 (1). Rapporten innehåller sammanfattningar av de då pågående utbrotten i Sverige, en litteraturgenomgång med tillhörande referenslista samt en analys av läget med förslag på åtgärder.

Det mesta av detta tas upp på andra ställen i detta kunskapsunderlag och här redogör vi endast för den enkät som gick ut till samtliga mikrobiologiska laboratorier i landet. En enkät avseende rutindiagnostik, screeningförfarande, svarsrutiner och kapacitet skickades till 28 laboratorier och svar kom in från 23 av dessa.

Laboratoriernas rutindiagnostik utan särskild frågeställning om VRE

Alla fynd som bedömdes som kliniskt relevanta artbestäms till *E. faecalis* och *E. faecium*. Några laboratorier använde ”enterokock species” för övriga arter.

Av de 23 laboratorier som svarade var det 13 som testade samtliga fynd av enterokocker mot vankomycin. För de övriga var det främst urinodlingar som inte testades för vankomycin.

Sju mindre enheter hade inte PCR för verifiering av *vanA*- och *vanB*-genen. De som inte hade egen diagnostik skickade prover till Smittskyddsinstitutet eller till ett regionalt laboratorium. Ett universitetssjukhus uppgav att de hade metoder i drift även för *vanC*-genen.

Vidare gjordes epidemiologisk typning (med PFGE eller MLST) bara på de större regionlaboratorierna och på Smittskyddsinstitutet. Flertalet mindre enheter skickade alla nya VRE till Smittskyddsinstitutet för epidemiologisk typning. Flertalet av de regionala laboratorierna skickade även samtliga nya fall till Smittskyddsinstitutet men det gällde inte alla enheter.

Vem screenas?

Alla landsting screenade patienter som vårdats utomlands eller på inhemska sjukhus med känd smittspridning. Screeningen omfattade MRSA, VRE och ESBL, och i vissa fall även andra multiresistenta bakterier. Samtliga testade personal som arbetat eller själva varit patienter utomlands för MRSA. Sju enheter screenade även personalen för VRE och ESBL.

Åtta laboratorier uppgav att de infört andra former av screening, till exempel prover från IVA, neonatalavdelning eller dialysverksamhet. I stället för att välja vissa patientgrupper testade man på ett ställe alla inkomna fecesprov med frågeställningen *Clostridium difficile* för VRE.

Laboratorierna hantering av proverna varierade stort

Av de 23 laboratorierna som svarade på enkätens frågor framkom det att proverna hanterades på ett mycket varierande sätt. När det gällde screenodling såg rutinerna ut på följande sätt:

- Anrikningsbuljong följt av PCR. Vankomycinkoncentrationen i buljongen varierade från 4 till 32 mg vankomycin per liter (gäller januari 2009). Blev PCR-testet negativt svarades provet ut, men vid ett positivt PCR-test gick man vidare med art- och resistensbestämning. Denna grupp bestod av sex laboratorier.
- Anrikningsbuljong följt av utodling på platta. Även här varierade vankomycinkoncentrationen från 4 till 32 mg vankomycin per liter (gäller januari 2009). Det var stor variation på vilka plattor man odlade ut sina buljonger. Växt verifierades med art- och resistensbestämning. Identifiering av *vanA*- eller *vanB*-genen gjordes med PCR, antingen lokalt eller genom att skicka provet till ett centralt laboratorium. Denna grupp bestod av sju laboratorier.
- Odling direkt på platta utan anrikning. Av de fem laboratorier som odlade direkt på platta var det tre som använde selektiva medier och två som odlade på eskulin- och blodplattor med vankomycindisk. Växt verifieras med art- och resistensbestämning. Identifiering av *vanA*- eller *vanB*-genen gjordes med PCR antingen lokalt eller genom att skicka provet till ett centralt laboratorium.
- Ingen metod för screenodling av VRE. Fem laboratorier saknade helt metod för screening av VRE; fyra av dem skickade provet till ett annat laboratorium, medan ett laboratorium angav att man inte har några screenprover.

Laboratoriernas svarsrutiner

Av 23 laboratorier svarade 22 ut samtliga nya fall med VRE via såväl telefon som skriftligt svar. I vissa fall var det dock vårdhygien som ringde. Ett av landets största laboratorier svarade främst ut svaren elektroniskt och påpekade att det är beställarens ansvar att följa upp svaren. Många hade även rutiner för att svara ut inom två dygn. Vårdhygien fick snabb och daglig information från alla laboratorier.

Infektionskonsulten informerades oftast inte rutinmässigt. Enbart på tre ställen hade man rutiner för att informera infektionskliniken om förekomsten av ett nytt VRE-fall.

Laboratoriernas kapacitet

Endast några laboratorier angav att de hade skriftliga rutiner för att ta hand om ett stort antal prover. De flesta hade dock tänkt igenom frågorna och trodde sig via omprioriteringar klara av den ökade arbetsbördan. Flera kommenterade att med PCR-analyser direkt i anrikningsbuljong kunde de flesta proven svaras ut som negativa, vilket frigjorde mycket resurser.

Slutsatser

- Det är anmärkningsvärt att rutinerna för screenodling är så varierande, även inom ett så litet land som vårt.
- Flertalet landsting screenar bara patienter som vårdats utomlands eller på svenska sjukhus med kända VRE-problem, vilket på de flesta sjukhus utgör en relativt liten provvolym. Om ett fall uppträder i någon annan patientkategori kan smittspridningen bli omfattande innan man upptäcker något fall, eftersom flertalet patienter blir koloniserade utan att bli sjuka. Screeningverksamheten bör därför utökas för att smittspridning ska kunna upptäckas snabbare.
- Bara hälften av laboratorierna har IT-system som automatiskt flaggar för fynd av till exempel VRE. På övriga ställen är det upp till den ansvarige utsvararen att notera fyndet. Förlitar man sig på den mänskliga faktorn finns det alltid risk för fel, speciellt vid mer ovanliga fynd

Referenser

1. Socialstyrelsen [www.socialstyrelsen.se] Vankomycinresistenta enterokocker (VRE) Inventering av situationen i Sverige 2009, Artikelnummer 2009-9-2

Bilaga 1.

Beskrivning av de olika *van*-klustren

vanA

Vankomycinresistens av *vanA*-typ var den första som beskrevs hos enterokocker. Den karakteriseras av inducerbar höggradig vankomycin- och teikoplaninresistens, vanligtvis med MIC_{vankomycin} 32–1 000 mg/L och MIC_{teikoplanin} 16–512 mg/L. Förändrad cellväggssyntes på grund av att vankomycin blockerar olika enzym (transglykosylaser, transpeptidaser och D,D-carboxypeptidaser) leder via en komplex kaskad av regulatorer till ökad transkription av *vanA*-genen som kodar för ett alternativt ligasenzym. Detta leder i sin tur till syntes av en förändrad cellväggsstruktur med D-Ala-D-Lac i stället för den normala cellväggsstrukturen D-Ala-D-Ala. Uttryck av *vanZ* leder till teikoplaninresistens via en okänd mekanism. Genen *vanY* kodar för ett D,D-carboxypeptidas som bidrar till en ökad nivå av glykopeptidresistensen.

vanA-klustret har återfunnits hos de flesta arter inom släktet *Enterococcus* liksom hos en del andra grampositiva bakterier som *Staphylococcus aureus*.

vanB

Vankomycinresistens av *vanB*-typ karakteriseras av moderat vankomycinresistens med MIC_{vankomycin} vanligtvis 16–64 mg/L samt känslighet för teikoplanin. Isolat med höggradig vankomycinresistens med MIC upp till 1 024 mg/L existerar dock.

Olikheter i *vanB* genen kan användas för subtypning av *vanB*. I dag finns tre olika varianter identifierade: *vanB-1/-2/-3*.

vanB-klustret har liksom *vanA*-klustret återfunnits hos de flesta arter inom släktet *Enterococcus*.

vanC

Vankomycinresistens av *vanC*-typ finns hittills endast beskriven som endogent förekommande i de låggradigt vankomycinresistenta men teikoplaninsensitiva arterna *E. gallinarum* och *E. casseliflavus/flavescens*. Fyra olika varianter finns beskrivna där *vanC*₁ återfinns hos *E. gallinarum* och *vanC*_{2-C4} hos *E. casseliflavus/flavescens*. Påvisande av de olika varianterna kan användas för artspecifisering. MIC för dessa stammar är i regel 4–8 mg/L för vankomycin och < 2 mg/L för teikoplanin.

vanD

Vankomycinresistens av *vanD*-typ karakteriseras av konstitutiv moderat vankomycin- och teikoplaninresistens med MIC_{vankomycin} 64–128 mg/L och MIC_{teikoplanin} 4–64 mg/L. Fem olika varianter finns beskrivna: *vanD*₁₋₅. Elementet har hittills endast återfunnits

på kromosomen och generna har inte varit överförbara till andra enterokocker. Inga stora epidemiska utbrott med *vanD*-producerande *E. faecium* finns rapporterade. Studier talar för att *vanD*-genen är vanligt förekommande i den anaeroba tarmfloran, dock endast sporadiskt hos enterokocker.

vanE

Vankomycinresistens av *vanE*-typ karakteriseras av låggradig vankomycinresistens med MIC_{vankomycin} 8–32 mg/L samt känslighet för teikoplanin. Utöver liknande fenotyp är de *vanE*-associerade *van*-generna organiserade identiskt med *vanC*. Elementet har hittills endast återfunnits på kromosomen och generna har inte varit överförbara till andra enterokocker. Endast ett fåtal stammar med vankomycinresistens av *vanE*-typ har påvisats i världen och uteslutande i *E. faecalis*. Inga rapporter finns där *vanE*-producerande *E. faecalis* orsakat stora epidemiska utbrott.

vanG

Resistens av *vanG*-typ karakteriseras av låggradig vankomycinresistens med MIC_{vankomycin} 8–32 mg/L och känslighet för teikoplanin. Elementet är lokaliserat på kromosomen i ett överförbart element (konjugativ transposon) och kan förflyttas till andra enterokocker i låg frekvens. Endast ett fåtal stammar med vankomycinresistens av *vanG*-typ har påvisats i världen och uteslutande i *E. faecalis*. Inga rapporter finns där *vanG*-producerande *E. faecalis* orsakat stora epidemiska utbrott.

vanL

Vankomycinresistens av *vanL*-typ har påvisats i en stam av *E. faecalis*. Resistensen var låggradig med MIC_{vankomycin} 8 mg/L och känslighet för teikoplanin. Elementet var lokaliserat på kromosomen och generna kunde inte överföras till andra enterokocker

Tabell 3 Karakteristika för de olika *van*-elementen

Genotyp	<i>vanA</i>	<i>vanB</i>	<i>vanC</i>	<i>vanD</i>	<i>vanE/G/L</i>
MICvanko	16–1 000	4–32 (–1 000)	2–32	64–128	8–32
MICteiko	(4–) 16–512	0,5–1	0,5–1	4–64	0,25–1
Lokalisation	plasmid/ kromosom	kromosom/ plasmid	kromosom	kromosom	kromosom
Cellväggs- struktur	D-Ala-D-Lac	D-Ala-D-Lac	D-Ala-D-Ser	D-Ala-D-Lac	D-Ala-D-Ser
Distribution	<i>E. faecium</i> <i>E. faecalis</i> <i>E. durans</i> <i>E. hirae</i> <i>E. gallinarum</i> <i>E. casseliflavus</i> <i>E. raffinosus</i> <i>E. avium</i> <i>E. mundtii</i>	<i>E. faecium</i> <i>E. faecalis</i> <i>E. durans</i> <i>E. gallinarum</i> <i>S. bovis</i> <i>S. gallolyticus</i>	<i>E. gallinarum</i> : <i>vanC</i> 1 <i>E. casseliflavus</i> / <i>fla vescens</i> <i>vanC</i> 2/3 <i>E. casseliflavus</i> <i>vanC</i> 4	<i>E. faecium</i> <i>E. faecalis</i> <i>E. raffinosus</i>	<i>E. faecalis</i>

Bilaga 2. Diagnostiska minimikriterier för artdiagnostik av enterokocker (referensmetodik)

Enterococcus spp

Minimikriterier:

- Typisk kolonimorfologi
- Grampositiv
- Katalasnegativ
- Galla-eskulin-positiv, alt. positiv i agglutinationstest för grupp D
- PYR-positiv

Andra egenskaper:

- Gråvita kolonier på blodagar, kan ha ingen hemolys, alfa- eller betahemolys, oftast gula kolonier på CLED-agar.
- Växer i buljong med 6,5 % NaCl

Tabell 4 Fenotypiska karakteristika av relevanta *Enterococcus spp*

Test	<i>E. faecalis</i>	<i>E. faecium</i>	<i>E. gallinarum</i>	<i>E. casseliflavus</i>
Eskulin	+	+	+	+
PYR	+	+	+	+
Arabinose	-	+	+	+
Tellurit	+	-		
Växt 6,5 %	+	+	+	+
NaCl	-	-	+	+/-
Pigmentering	-	-	-	+
Penicillin V 10 µg disk (mm)	< 25	< 25	> 26	> 26
Cefadroxil 30 µg disk (mm)	< 17	< 17	> 19	> 19

Bilaga 3. Anrikningsmedium för VRE-screening

Galla-eskulinbuljong (Referenssubstrat)

Typexempel Bile Esculin Azide Broth (Biolife) 42,7 g/L

Innehåll	Gram/L
Trypton	17
Pepton	3
Jästextrakt	5
Oxgalla	10
Natriumklorid	5
Natriumcitrat	1
Eskulin	1
Fe-ammonium-citrat	0,5
Natriumazid	0,25

pH 7,1 ± 0,2

Galla-eskulinbuljong tillreds enligt tillverkarens anvisningar.

Tillsätt vankomycin 4 mg/L och aztreonam 60 mg/L.

Alternativ anrikningsbuljong (Todd-Hewittbuljong)

Typexempel: T-H-buljong (BD)

Innehåll	Gram/L
Infusion av kött	3,1
Neopepton	20,0
Dextros	2,0
Natriumklorid	2,0
Dinatriumfosfat	0,4
Natriumkarbonat	2,5

pH 7,8 ± 0,2

Todd-Hewittbuljong tillreds enligt tillverkarens anvisningar.

Tillsätt vankomycin 4 mg/L och aztreonam 60 mg/L.

Bilaga 4. PCR-metod för påvisande av *van*-gener

vanA och *vanB* PCR för LightCycler (FRET-hybridiseringsprobe)

Reaktionsvolymen är 20 µL varav 5 µl är templat. PCR-mixen innehåller 1xHYB-master (Roche Diagnostics), 2 mM MgCl₂, 1 µM av varje primer och 0,2 µM av varje hybridiserings-probe.

Primers

vanA-F 5'-TCGGCAAGACAATATGACAG-3'
vanA-R 5'-GTACAATGCGGCCGTTA-3'
vanB-F 5'-GAGGATGGTGCATAACA-3'
vanB-R 5'-GATGGATGCGGAAGATA-3'

Prober

vanA-FL 5'-ACGCAGTTATAACCGTTCCCG -FL-3'
vanA-705 5'-LC705-AGACCTTTCAGCAGAGGAGCG-PH-3'
vanB-FL 5'-CCTGTCTTTGTGAAGCCG-FL-3'
vanB-640 5'-LC640-CACGGTCAGGTTTCGTCCTTTGGCGT-PH-3'

Storlek på PCR-fragmentet för *vanA* är 322 baspar och för *vanB* 423 baspar.

Temperaturprofil LightCycler

Enzymaktivering: 95 °C 10 min. Slope 20 °C/s. 1 cykel.

Amplifiering: 95 °C 15 sek, 50 °C 15 sek, 72 °C 25 sek. 40 cykler. Slope 20 °C/s.

Kylning: 40 °C 60 sek. Slope 20 °C/s.

Avläsning med color compensation. *VanA* och *vanB* avläses i olika kanaler.

Smältpunktanalys behövs inte.

VanA och *vanB* PCR för Rotor-Gene (TaqMan probe)

Reaktionsvolymen är 20 µL varav 2 µl är templat. PCR mixen innehåller 1x perfeCta qPCR FastMix (Quanta bioscience), 0,2 µM av varje primer, 0,075 µM av varje Taqman-probe.

Primers

vanA-F 5'-CGGCAAGACAATATGACAGCAA-3'
vanA-R 5'-TCAGTACAATGCGGCCGTTA-3'
vanB-F 5'-GGGAGGATGGTGCATAACA-3'
vanB-R 5'-CCGAAATCGCTTGCTCAA-3'

Prober

vanA 5'HEX-CAGTTATAACCGTTCCCGCAGACCTT-BHQ1-3'
vanB 5'6FAM-CTTTGTGAAGCCGGCACGGTCAGGTT-BBQ-3'

Storlek på PCR-fragmentet för *vanA* är 322 baspar och för *vanB* 329 baspar.

Temperaturprofil för Rotor-Gene

Enzymaktivering: 95 °C i 3 min

Amplifiering: 95 °C i 3 sek, 60 °C i 20 sek. 40 cykler.

VanA och *vanB* avläses i olika kanaler. Smältpunktanalys behövs inte.

PCR-metod för molekylärbilogisk verifiering av *E. faecalis* och *E. faecium*

Ddl. PCR för LightCycler

Reaktionsvolymen är 20 µL varav 4 µl är templat. PCR mixen innehåller

1x LC- master, 4 mM MgCl₂, 0,5 µM av varje primer och 0,04 units/µL FastStart Taq DNA-polymeras.

LC-master innehåller 2x FastStart PCR-buffert (Roche diagnostics), 4 % DMSO (Sigma), 0,4 mM dNTP (Roche diagnostics), 0,2 mg/mL BSA (Roche diagnostics) och 1,2x SybrGreen I (Molecular Probes).

Primer

EFS-F 5'-CACCTGAAGAAACAGGC-3'

EFS-R 5'-ATGGCTACTTCAATTCACG-3'

EFM-F 5'-AATAATAAAATCGAAATGCAGATTCC-3'

EFM-R 5'-TCCAGCCTCTTCTTTATTTCTCTTTAT-3'

Storleken på DNA-fragmentet för *E. faecalis* är 475 baspar och för *E. faecium* 335 baspar.

Temperaturprofil LightCycler

Enzymaktivering: 95 °C 10 min. Slope 20 °C/s. 1 cykel.

Amplifiering: 95 °C 15 sek, 54 °C 10 sek, 72 °C 25 sek. 35 cykler. Slope 20 °C/s.

Smältpunktanalys: 60–90 °C. Slope 0,1 °C/s

Kylning: 40 °C 30 sek. Slope 20 °C/s.

Avläsning: Metoden är en cybergreen metod och läses av i våglängd 530 nm. Positiva prov ska uppvisa en amplifieringskurva samt att produkten ska ha en smälttopp runt 84–85 °C.

Bilaga 5. Textförslag till informationsblad om handhygien för patienter, besökare och anhöriga

Handhygien för patienter, besökare och anhöriga

Patienter:

- En god handhygien är den viktigaste åtgärden för att förhindra smittspridning.
- Tvätta händerna innan du äter samt efter toalettbesök.
- Torka händerna med pappershandduk.
- Använder du tyghandduk ska den vara personlig.

Använd gärna det handdesinfektionsmedel som finns tillgängligt på vårdrummet eller toaletten.

Gör så här:

- Fyll den kupade handen med sprit.
- Gnid händerna överallt tills de känns torra.

Det finns ibland även engångsservetter med handdesinfektionsmedel som du kan använda.

Besökare och anhöriga:

Alla bär på bakterier, även den som är frisk. Det är viktigt att du tvättar händerna både före och efter besöket hos patienten. Använd gärna det handdesinfektionsmedel som finns tillgängligt på vårdrummet eller toaletten

Förkortningar

CFG	Centrala fältepidemiologiska gruppen
CFU	Colony Forming Units
EARSS/ EARS-Net	European Antimicrobial Resistance Surveillance System
ECDC	Europeiska smittskyddsmyndigheten
<i>E. faecalis</i>	<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>E. faecium</i>	<i>Enterococcus faecium</i>
ESBL	Extended spectrum betalactamase
KAD	Kateter a demeure (kvarsittande kateter i urinblåsan)
MIC	Minimum Inhibitory Concentration (lägsta koncentration av ett antibiotikum som hämmar bakterietillväxt)
MRSA	Meticillinresistenta <i>Staphylococcus aureus</i>
OR	Odds ratio, uttrycker sannolikheten för att en viss händelse är densamma för två grupper
PCR	Polymerase chain reaction
PEG	Perkutan endoskopisk gastrostomi
PFGE	Pulsfältselektrofores
UVI	Urinvägsinfektion
RAF-M	Referensgruppen för antibiotikafrågor – metodgruppen
VRE	Vankomycinresistenta enterokocker
VRSA	Vankomycinresistenta <i>Staphylococcus aureus</i>

Detta kunskapsunderlag innehåller rekommendationer, referensmetodik och bakgrunds-
dokumentation angående diagnostik, screening, epidemiologisk typning, smittspårning och
förebyggande av smittspridning då det gäller vankomycinresistenta enterokocker (VRE).
Det ger underlag till åtgärder för att begränsa smittspridning.

Dokumentet riktar sig till mikrobiologiska laboratorier, hygienorganisationer och smittskydds-
enheter, samt alla vårdinrättningar som kommer i kontakt med VRE-problematiken. En annan
viktig målgrupp är sjukhus- och landstingsledning.



Folkhälsomyndigheten

Solna Nobels väg 18, 171 82 Solna Östersund Forskarens väg 3, 831 40 Östersund.
www.folkhalsomyndigheten.se