

Klebsiella pneumoniae

Litteraturstudie om bakterien, dess infektioner,
resistensmekanismer, diagnostik och behandling

Frida Perätalo

Examensarbete för (YH)-examen inom social- och hälsovård
Utbildning: Bioanalytiker (YH)
Vasa 2021

ABSTRAKT

Författare: Frida Perätalo

Utbildning och ort: Bioanalytik, Vasa

Handledare: Ulla Penttinen

Titel: *Klebsiella pneumoniae*

Datum: 23.10.2021

Sidantal: 47

Bilagor: -

Sammanfattning

Temat för detta examensarbete är av relevans på grund av den växande resistensen hos bakterier, vilket bland annat resulterar i behov av läkemedelsutveckling. Resistenta bakterier har internationellt sett blivit en folkhälsorisk och insatser för begränsning och bekämpning av resistensutveckling och spridning av resistenta bakterier är viktiga. Också informationsspridning om de resistenta bakterierna och de risker som de utgör för folkhälsan är betydelsefull.

Syftet med detta examensarbete var att genom en litteraturstudie få en övergripande översikt av *K. pneumoniae* som patogen, de olika typerna av infektioner patogenen orsakar samt diagnostiken, behandlingen och patogenens resistensmekanismer. Forskningsfrågan var hur litteratur och forskning har beskrivit patogenen *K. pneumoniae*, dess orsakade infektioner, resistensmekanismer samt diagnostik och behandling.

För examensarbetet genomfördes en litteraturstudie av för temat relevant material. Materialet bestod av vetenskapliga artiklar och litteratur, information från nationella och internationella organisationers webbsidor och laboratoriets undersökningsanvisningar. Informationen söktes systematiskt med vissa angivna sökord. Urvalskriteriet av litteraturen var att den ska ha publicerats inom de senaste tio åren. Informationen från litteraturen kategoriserades i de olika avsnitten för att kunna användas som en översiktsgivande guide och ett informationspaket för att belysa den kliniskt relevanta humanpatogenen *Klebsiella pneumoniae*.

Språk: svenska

Nyckelord: *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*-infektion, *Klebsiella pneumoniae*-diagnostik, *Klebsiella pneumoniae*-behandling, antibiotikaresistens, antibiotikaresistenta bakterier

TIIVISTELMÄ

Tekijä: Frida Perätalo

Koulutus ja paikkakunta: Bioanalyytikko, Vaasa

Ohjaaja: Ulla Penttinen

Nimike: *Klebsiella pneumoniae*

Päivämäärä 23.10.2021

Sivumäärä: 47

Liitteet: -

Tiivistelmä

Tämän opinnäytetyön aihepiirillä on suuri merkitys, sillä bakteerien vastustuskyky antibiootteja kohtaan lisääntyy ja uusia lääkkeitä tarvitaan. Resistenteistä bakteereista on tullut kansanterveydellinen riski kansainvälisesti, ja pyrkimykset rajoittaa ja hallita resistenssin kehittymistä ja resistenttien bakteerien leviämistä ovat tärkeitä. On myös tärkeää levittää tietoa resistenteistä bakteereista ja niiden kansanterveydelle aiheuttamista riskeistä.

Tässä opinnäytetyössä tarkoituksena oli saada kirjallisuustutkimuksen avulla yleiskuva *K. pneumoniaesta* patogeeninä, patogeenin aiheuttamista erityyppisistä infektioista sekä diagnostiikka-, hoito- ja resistenssimekanismeista. Tutkimuskysymys oli miten kirjallisuus ja tutkimus ovat kuvanneet patogeenia *K. pneumoniae*, sen aiheuttamia infektioita, resistenssimekanismeja sekä diagnostiikkaa ja hoitoa.

Työtä varten tutkittiin teeman kannalta olennaisesta olennaista kirjallisuutta. Aineisto koostui tieteellisistä artikkeleista ja kirjallisuudesta, kansallisten ja kansainvälisten järjestöjen verkkosivujen tiedoista sekä laboratoriotutkimusohjeista. Tietoja etsittiin järjestelmällisesti tietyillä määritetyillä avainsanoilla. Valintaperusteena oli, että tieto on julkaistu viimeisen kymmenen vuoden aikana. Kirjallisuuden tiedot luokiteltiin eri kappaleisiin, jotta niitä voitaisiin käyttää yleiskatsauksena ja tietopakettina, jossa korostetaan kliinisesti merkityksellistä *Klebsiella pneumoniae* -patogeeniä.

Kieli: Ruotsi

Avainsanat:

Klebsiella pneumoniae, *Klebsiella pneumoniae* infektio, *Klebsiella pneumoniae* diagnostiikka, *Klebsiella pneumoniae* hoito, antibioottiresistentti bakteeri

ABSTRACT

Author: Frida Perätalo

Degree Programme in Biomedical Laboratory Science, Vaasa

Supervisor: Ulla Penttinen

Title: *Klebsiella pneumoniae*

Date 23.10.2021

Number of pages: 47

Appendices: -

The subject of this thesis is of relevance because of the growing antibiotic resistance among bacteria, which has led to a need of development of new antibiotics. The resistant bacteria have become an international public health issue and precautions need to be taken in order to limit and combat development and spread of resistant bacteria. The spread of knowledge and information about the resistant bacteria and the risk they impose to the public health is also of importance.

The purpose of this thesis was to by the means of a literature review give a comprehensive overview of the pathogen *K. pneumoniae*, the types of infections it causes, the treatment of the infections the pathogen causes, diagnostics and lastly the resistance mechanisms it possesses. The research question was how does literature and research describe the pathogen *K. pneumoniae*, the infections it causes, resistance mechanisms it possesses and the diagnostics and treatment of the bacteria.

For the thesis a literature review was performed using relevant information for the subject at hand. The information was compiled from scientific papers and literature information from national and international organizations webpages and the local laboratory's guides for analysis. The information was compiled in a systematic manner with a given set of keywords. The criteria posed for the information was that the papers had to be published within the last ten years. The information collected was categorized into different chapters to be used as an overview to give information about the clinically relevant pathogen that this thesis has as its subject.

Language: Swedish

Key words: *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae* infection, *Klebsiella pneumoniae* diagnostics, *Klebsiella pneumoniae* treatment, antibiotic resistance, antibiotic resistant bacteria

Innehållsförteckning

1	Introduktion	1
2	Syfte och frågeställningar	3
3	Metod	4
4	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	6
4.1	Bakterien <i>Klebsiella pneumoniae</i>	6
4.1.1	Taxonomi och beskrivning av arten.....	6
4.1.2	<i>K. pneumoniae</i> och mikrobiotan.....	7
4.1.3	Virulensfaktorer	8
4.1.4	Resistensmekanismer	10
4.1.5	Resistensutveckling.....	14
4.1.6	Resistensgener.....	18
4.2	<i>K. pneumoniae</i> -infektioner.....	21
4.2.1	Lunginflammation	21
4.2.2	Urinvägsinfektion	22
4.2.3	Infektion i hud och mjukvävnad	23
4.2.4	Bakteriemi och sepsis	24
4.2.5	Sällsynta infektioner.....	26
4.2.6	Asymtomatiskt bärarskap	27
4.2.7	Smittspridning och sjukhushygien	28
4.3	Diagnostik	29
4.3.1	Diagnostik av <i>K. pneumoniae</i> i kliniska prov.....	29
4.3.2	Allmän resistensbestämning.....	29
4.3.3	Metoder för att påvisa resistens och resistensgener	32
4.4	Behandling.....	35
4.4.1	Behandling av icke-resistenta stammar av <i>K. pneumoniae</i>	35
4.4.2	Behandling av resistenta stammar av <i>K. pneumoniae</i>	36
5	Etiska överväganden.....	38
6	Kritisk granskning.....	39
	Källförteckning	41

Ordlista

K. pneumoniae – Klebsiella pneumoniae

ESBL - extended-spectrum-beta-lactamases

AmpC – En typ av betalaktamas

CPE - Carbapenemase Producing Enterobacteriaceaa

KPC – Gen som leder till produktion av karbapenemaser

Resistensmekanism – mekanism som bakterier använder för att skydda sig mot antibiotika

Resistens gen – gen i bakteriens genom som kodar för resistensmekanismer

1 Introduktion

Den allt mera förekommande antibiotikaresistensen hos bakterier är enligt WHO ett hot mot mänskligheten. Resistens mot antibiotika är inget nytt fenomen, men det som gör den växande resistensen till ett problem är att allt flera humanpatogener av relevans har förvärvat resistens. Många antibiotikum riskerar att bli oanvändbara på grund av den höga andelen resistent bakterier och ny resistens utvecklas och förvärvas i högre takt än utvecklingen av nya läkemedel och antibiotikum. Det finns redan i dagsläget panresistenta bakterier som inte alls går att behandla med antibiotika.

Det fanns redan då man började använda antibiotika naturligt resistent stammar, men detta var inget problem i och med att man hade möjligheten att helt enkelt byta till ett annat eller nytt läkemedel och på så vis utan större svårigheter behandla mikroben. I dagsläget har vi inte längre den möjligheten i och med att de inte längre utvecklas nya antibiotikum i samma takt som innan. Det senaste nya antibiotikaklassen upptäcktes år 1987 och sedan dess har området inte fått några nya innovationer. Speciellt problematiskt är att det finns så få effektiva läkemedel för behandlingen av gram-negativa bakterier, där ibland *K. pneumoniae*. Den bristfälliga utvecklingen av nya antibiotikum beror på att det rent vetenskapligt är svårt att utveckla nya antibiotikum med tanke på målmolekyler, farmakokinetik, farmakodynamik och läkemedelskoncentrationernas potentiella toxicitet för patienten. Det som är problematiskt är också att det är en långvarig och tidskrävande process, det tar i allmänhet kring tio år att utveckla ett antibiotikum. Dessa faktorer, att man inte har konkret kunskap om hur man skall gå till väga och att det är tidskrävande och dyrt gör att det inte prioriteras av läkemedelsföretagen att satsa på att utveckla nya antibiotikum.

År 2019 rapporterades 2,8 miljoner fall av infektioner orsakade av antibiotikaresistenta bakterier i USA. Antalet dödsfall på grund av dessa infektioner var fler än 35 000. I Europa kan man räkna med ca 33 000 dödsfall per år som orsakas av infektioner med resistent bakterier. I Finland är läget fortfarande väldigt bra jämfört med andra delar av Europa. Här dör ca 90 patienter per år på grund av infektioner med resistent bakterier och färre än 10 procent av alla sjukhusrelaterade infektioner orsakas av multiresistenta bakterier. Fast läget fortfarande är bra tas bekämpningen av antibiotikaresistens på fullaste allvar.

Klebsiella pneumoniae är en av de mera kända humanpatogenerna med förvärvad antibiotikaresistens, WHO har tagit med *K. pneumoniae* som en av de tre internationellt viktigaste och mest oroväckande bakterierna på sin lista "Global Priority List of Antibiotic-Resistant Bacteria to Guide Research, Discovery, and Development of New Antibiotics" eftersom det finns stammar av bakterien som har förvärvat så många olika resistensgener som verkligen börjar bli problematiska att behandla med de läkemedel som finns tillgängliga i dagsläget. *K. pneumoniae* förekommer i till exempel tarmen som en del av mikrobiotan, men kan som opportunistisk patogen orsaka svåra infektioner i andra delar av kroppen. Detta kan framför allt drabba individer som av olika anledningar har nedsatt immunförsvar. Man har även börjat se ett stort antal *K. pneumoniae*-infektioner som är vårdrelaterade. En stor del av de vårdrelaterade infektionerna orsakas av resistent stammar. Den mest omtalade resistensmekanismen för arten är produktionen av enzymet extended-spectrum-beta-lactamases som förkortas ESBL. Utöver dem finns även stammar som producerar AmpC-betalaktamaser och stammar som har börjat producera karbapenemaser, CPE (Carbapenemase Producing Enterobacteriaceae), vilket är ett ännu större problem än produktionen av ESBL- och AmpCenzym.

2 Syfte och frågeställningar

Arbetet är av relevans på grund av den växande resistensen och behovet av utveckling av nya läkemedel. Resistenta bakterier har blivit en folkhälsorisk på ett globalt plan och insatser för att begränsa och bekämpa resistensutvecklingen och spridningen av resistenta bakterier är viktiga att vidta. Det är även viktigt att sprida information om de resistenta bakterierna och de risker som de utgör för folkhälsan.

Syftet med detta examensarbete är att genom en litteraturstudie få en översikt av *K. pneumoniae* som patogen, de olika typerna av infektioner patogenen orsakar samt diagnostiken, behandlingen och patogenens resistensmekanismer.

Forskningsfråga: Hur beskriver litteratur och forskning patogenen *K. pneumoniae*, dess orsakade infektioner, resistensmekanismer samt diagnostik och behandling?

Nyckelord: *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*-infektion, *Klebsiella pneumoniae* diagnostik, *Klebsiella pneumoniae* behandling, antibiotikaresistens, antibiotikaresistenta bakterier

3 Metod

Detta arbete är en litteraturstudie som är en sammanställning av för temat relevant material i form av vetenskapliga artiklar, litteratur och information från nationella och internationella organisationers webbsidor. Dessutom valde jag att inkludera lokala undersökningsanvisningar. Informationen söktes på ett systematiskt sätt med vissa angivna sökord. De flesta av artiklarna och böckerna är skrivna inom de senaste tio åren och det är det tidsspannet jag har valt att hålla mig till.

Sökord: *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae* spp, *Klebsiella pneumoniae* bakterie, *Klebsiella pneumoniae* infection, *Klebsiella pneumoniae* ESBL, *Klebsiella pneumoniae* KPC, *Klebsiella pneumoniae* AmpC, Extended-spectrum-betalactamase, ESBL, KPC, CRE, AmpC Antimicrobial resistance, *Klebsiella pneumoniae* virulence, *Klebsiella pneumoniae* resistance mechanisms, *Klebsiella pneumoniae* resistance genes, asymptomatic carriership/asymptomatisk bärarskap/oireeton kantajuus, *Klebsiella pneumoniae* in hospital settings, *Klebsiella pneumoniae* treatment/behandling

Jag har i huvudsak valt svenska och engelska källor, men också några enstaka finska källor. Databaser som jag har använt mig av är NCBI, PubMed, Google Scholar och Google. Tillförlitliga och officiella nätsidor som jag använt mig av är WHO, THL och Eucast. Böckerna som jag har som källor har jag sökt fram med hjälp av Tritonias Finna. Undersökningsanvisningar har jag haft tillgång till under min praktiktid och under min tid som sommarvikarie på Vasa centralsjukhus, Fimlab Vasa klinisk mikrobiologi. Jag har erhållit lov att använda dessa till examensarbetet.

Jag har godtagit äldre källor till den mera grundläggande informationen om bakterien *K. pneumoniae* och har valt att försöka använda så nya källor som möjligt med informationen om resistensmekanismer och resistensgener för att försäkra att informationen är ny och korrekt uppdaterad i och med att ämnena i detta arbete forskas i och ny information kommer ut i stadig takt. Majoriteten av alla mina källor är publicerade under de tio senaste åren, och största delen av dem är inte äldre än fem år. För diagnostikdelen har jag valt att använda mig av lokalt använda metoder på Vasa Centralsjukhus. Ett undantag till tidsspannet jag valt är metodböckerna jag använt. Dessa källor är äldre än 10 år, men det anser jag inte att gör den otillförlitliga i och med att det är frågan om metoder som inte förändras särskilt mycket med tiden och fortfarande används som kurslitteratur.

Bell beskriver att man oberoende av forskningsmetod kommer att ta del av annan litteratur kring forskningstemat och all information man behöver för att själv närma sig sitt tema. Det här kallar författaren litteraturgenomgång och den beskrivs på liknande sätt som den allmänna litteraturstudie (overview) som Forsberg & Wengström beskriver då de visar på olika typer av litteraturstudier: allmän litteraturstudie (overview), systematiskt litteraturstudie (systematic review) och meta-analys. (Forsberg, C. & Wengström, Y., 2008 ; Bell, J., 1993)

I mitt examensarbete tycker jag att jag använt en kombination av litteraturgenomgång och allmän litteraturstudie och systematisk litteraturstudie, men i en kanske mindre omfattning än vad jag uppfattar att författarna avser. Syftet med mitt examensarbete är att genom en litteraturstudie få en översikt av *K. pneumoniae* som patogen, de olika typerna av infektioner patogenen orsakar samt diagnostiken, behandlingen och patogenens resistensmekanismer till vilket jag har formulerat följande forskningsfråga: Hur beskriver tidigare litteratur och forskning patogenen *K. pneumoniae*, dess orsakade infektioner, resistensmekanismer samt diagnostik och behandling? (Forsberg, C. & Wengström, Y., 2008 ; Bell, J., 1993)

Jag har formulerat mina urvalskriterier för litteraturen som detta examensarbete innefattar och vilka litteratursökningsmetoder jag har använt mig av. De källor som har valts ut för min litteraturstudie är relevanta och delvis kvalitetsbedömda och publicerade artiklar i tidskrifter inom området, delvis läroböcker och också de diagnostiseringsmanualer som används i vårdpraxis. Innehållet i de olika källorna har strukturerats upp till de underrubriker jag presenterar i arbetet för att ge en så helhetsmässig bild av temat i redovisningen som examensarbetet förutsätter.

4 *Klebsiella pneumoniae*

Detta kapitel innehåller en beskrivning av bakteriens art och taxonomi, bakterien som en del av mikrobiotan, bakteriens olika virulensfaktorer, bakteriens olika resistensmekanismer, resistensutveckling och prevention samt bakteriens olika resistensgener. Ändamålet är att ge en komprimerad helhetsbild av *K. pneumoniae* som patogen.

4.1 Bakterien *Klebsiella pneumoniae*

Klebsiella pneumoniae upptäcktes år 1882 av Carl Frieländer. Frieländer beskrev då bakterien som en gramnegativ bacill med kapsel efter att han isolerade den från patienter som hade dött av lunginflammation. Bakterien kallades från början Freiländer's bacillus, men år 1886 fick den namnet som används än idag; *Klebsiella pneumoniae*. (Ashurst J. V., Dawson A., 2021)

4.1.1 Taxonomi och beskrivning av arten

Taxonomi är enligt ett exempel i den Svenska Akademiens Ordbok "... den deskriptiva botaniken (äfvén kallad fytografi och taxonomi), som har till uppgift att utreda släktenas och arternas gränser och fastställa deras kännemärken, släkt- och artkaraktären.". Bakteriernas taxonomi delas in i stam/fylum, klass, ordning, familj, släkte och art. (Ashurst J. V., Dawson A., 2021 ; Carlson, K. & Linder, C., et al, 2017 ; Degré, M., Holmer, L. & Steen, M., 2011)

Klebsiella pneumoniae hör till stammen Proteobacteria och klassen gamma-proteobacteria. Gamma-proteobacteria är en stor grupp med stor intern variation. Dessa hör i sin tur till ordningen Enterobacteriales och familjen Enterobacteriaceae. Släktet heter *Klebsiella* och arten *pneumoniae*. I vissa sammanhang används samlingsnamn för olika släkten eller inom olika familjer. Samlingsnamnet för de olika släktena i familjen Enterobacteriaceae är koliforma bakterier, denna grupp inbegriper *Klebsiella*, *Escherichia*, *Serratia* och *Citrobacter* (ibid)

K. pneumoniae är den vanligaste arten av *Klebsiella*. Bakterien klassas som en gramnegativ stav, den är orörlig och oftast omgiven av en solid kapsel. Kapseln ger arten sitt

karaktistiska slemmiga utseende på odlingskål. Människan är *K. pneumoniae* största reservoar, men bakterien förekommer även i jordmånen, i vattensamlingar och i växter. *K. pneumoniae* är fakultativt fermenterande och respiratoriska, bakterien använder sig även av kvävefixering. (Ashurst J. V., Dawson A., 2021 ; Carlson, K. & Linder, C., et al, 2017 ; Degré, M., Holmer, L. & Steen, M., 2011 ; Gupta, A., Ampofo, K., Rubenstein, D. et al, 2003)

4.1.2 *K. pneumoniae* och mikrobiotan

Mikrobiotan består av de bakterier som normalt förekommer inuti kroppen och på kroppens olika ytor. Bakterierna som ingår i mikrobiotan är ofta på något sätt nyttiga för människan, de är åtminstone inte direkt skadliga. Bakterier som är till nytta för människan kallas mutualistiska, både bakterien och värden gagnas. Bakterier som inte orsakar skada, men inte heller är till någon nytta kallas kommensaler. Mikrobiotan börjar utvecklas så fort vi föds och följer med oss resten av våra liv med tillfälliga variationer eller förändring på grund av till exempel stigande ålder, levnadsmiljö och kost. Mikrobiotan är en viktig del av utvecklingen och påverkar till exempel hur barns immunförsvar och mag-tarmsystem utvecklas. (Cristea, O. M. et al, 2017 ; Carlson, K. & Linder, C., et al, 2017 ; NIH, 2016 ; Degré, M., Holmer, L. & Steen, M., 2011 ; Gupta, A., Ampofo, K., Rubenstein, D. et al, 2003)

Olika delar av kroppen har olika mikrobiota. På huden finns ofta fermenterande bakterier som till exempel stafylokocker och klostridier. Ibland finns tillfälliga gäster som till exempel streptokocker, tarmbakterier eller bakterier från omgivningen på huden. I munnen och luftvägarna är det vanligt med streptokocker, ibland förekommer även *Neisseria* och *Haemophilus* som kan orsaka infektion. I magsäcken finns knappt några bakterier på grund av den sura miljön, *Helicobacter* är en av de få bakterierna som vanligtvis förekommer där. Urinvägarna är normalt sterila. I kvinnans vagina skiftar bakteriefloran med åldern. Kring mannens könsorgan förekommer olika tarmbakterier. (Carlson, K. & Linder, C., et al, 2017)

På senare år har det forskats mycket i mikrobiotans inverkan på utvecklingen av olika sjukdomar så som tarmsjukdomar och tarmcancer, astma, reuma och till och med sjukdomar som autism. Mikrobiotan skyddar oss från infektion. De bakterier som förekommer naturligt hindrar främmande bakterier från att få fäste och hjälper immunförsvaret att fungera normalt. Vissa delar av mikrobiotan, till exempel tarmbakterier, är väldigt nyttiga för oss, de bidrar till matsmältningen och bildar bland

annat K-vitamin som är viktigt för koagulationsprocessen. De flesta av enterobakterierna som ingår i stammen/fylumet gamma-proteobacteria kan finnas i människans mikrobiota. (ibid)

Människor är de vanligaste bärarna av *K. pneumoniae* och många har bakterien som en del av tarmens mikrobiota utan att utveckla en infektion. Andra vanliga områden för kolonisation är ögats slemhinna, andningsvägarna, huden och könsorganen. (Cristea, O. M. et al, 2017 ; Carlson, K. & Linder, C., et al, 2017 ; NIH, 2016 ; Degré, M., Holmer, L. & Steen, M., 2011 ; Gupta, A., Ampofo, K., Rubenstein, D. et al, 2003)

4.1.3 Virulensfaktorer

Virulensfaktorer är sådana egenskaper som främjar bakteriens förmåga att infektera sin värd, förorsaka sjukdom och undvika värdens immunförsvar. Virulens är en måttstock som används på patogena bakterier. Virulens relaterar direkt till bakteriens förmåga att orsaka infektion och undvika immunförsvaret och är beroende av saker som mängden bakterier som infekterar värden och genom vilken inträdesväg infektionen får fäste i kroppen. Generna som kodar för virulensfaktorerna kan finnas i bakteriens kromosom, i plasmider, i DNA i bakteriofager eller i transposoner i antingen kromosomen eller en plasmid. (Ashurst J. V., Dawson A., 2021 ; Munita, J. M., Arias, C. A., 2021 ; Caneiras, C., Lito, L., Melo-Cristino, J., & Duarte, A., 2019 ; Jun J. B., 2018 ; Piperaki, E.T et al, 2017 ; Carlson, K. & Linder, C., et al, 2017 ; Degré, M., Holmer, L. & Steen, M., 2011 ; Gupta, A., Ampofo, K., Rubenstein, D. et al, 2003 ; Peterson JW., 1996)

Virulensfaktorer kan förvärfas genom konjugation och byte av genetiskt material mellan bakterier, genom transduktion där genetiskt material tillförs med hjälp av en bakteriofag eller genom transformation då bakterien tar upp DNA ur omgivningen. Förändringar i form av mutationer i generna som leder till resistens eller ökad virulens förekommer också. Vanliga virulensfaktorer är beståndsdelar som främjar adhesion till värdens vävnader eller andra ytor, ytproteiner som möjliggör invasion av värdceller, skyddande kapsel, endotoxiner som framkallar reaktioner som feber, förändrat blodtryck eller chock, exotoxiner i form av cytotoxin, neurotoxin eller enterotoxin samt sideoforer som möjliggör upptagningen av järn ur omgivningen. (ibid)

K. pneumoniae har fyra huvudsakliga virulensfaktorer: kapsel, speciella lipopolysackarider på cellytan, fimbrier eller pili och förmågan att binda järn från sin omgivning. Kapseln som omsluter bakteriecellen är den viktigaste virulensfaktorn för *K. pneumoniae*. Kapseln förhindrar fagocytos av bakterien. Det finns stammar av *K. pneumoniae* som inte har kapsel och dessa är naturligt mindre virulenta. (Ashurst J. V., Dawson A., 2021 ; Munita, J. M., Arias, C. A., 2021 ; Caneiras, C., Lito, L., Melo-Cristino, J., & Duarte, A., 2019 ; Jun J. B., 2018 ; Piperaki, E.T et al, 2017 ; Carlson, K. & Linder, C., et al, 2017 ; Degré, M., Holmer, L. & Steen, M., 2011 ; Gupta, A., Ampofo, K., Rubenstein, D. et al, 2003 ; Peterson JW., 1996)

*K. pneumoniae*s kapsel innehåller artspecifika antigen som kallas K-antigen och det finns kapselvarianter från K1-K78. Det finns även hypervirulenta stammar som har en ännu starkare kapsel än normala stammar. Dessa är oftast av serotyp K1 och i resterande fall av serotyp K2. Dessa uppvisar även extremare varianter av de andra virulensfaktorerna och är väldigt motståndskraftiga mot människans immunförsvar. Kapslarna hos de hypervirulenta stammarna kan avvika till den grad att immunsystemet inte känner igen dem eller innehålla receptorer som lurar immunförsvaret och skyddar bakterien från fagocytos. (ibid)

De hypervirulenta stammarna uppvisar ofta också en slemmigare fenotyp, "mucoid phenotype", som orsakas av generna *rmpA*, *rmpA2* och *magA* som leder till större kapselproduktion. 50 - 100% av de hypervirulenta stammarna uppvisar en eller flera kopior av *rmpA* eller *rmpA2*, *magA* finns exklusivt hos serotyp K1. Bakterien har även ett lager av lipopolysackarider som omger den yttre väggen av bakteriecellen som framkallar en reaktion och sätter i gång immunförsvarets kaskadreaktioner. Dessa lipopolysackarider kan associeras med sepsis och septisk chock. Bakterien har även fimbrier eller pili som ger förbättrad adhesion till områdena som bakterien koloniserar, dessa kan vara slemhinnor, immunceller och främmande föremål som förekommer inuti kroppen. *K. pneumoniae* har också förmåga att utsöndra molekyler, sideoforer, med låg molekylmassa och hög affinitet som kan binda järn ur värdens proteiner, detta främjar bakteriens reproduktion och överlevnad samt bidrar till processer som hjälper bakterien att undvika immunförsvaret. (Ashurst J. V., Dawson A., 2021 ; Munita, J. M., Arias, C. A., 2021 ; Caneiras, C., Lito, L., Melo-Cristino, J., & Duarte, A., 2019 ; Jun J. B., 2018 ; Piperaki, E.T et al, 2017 ; Carlson, K. & Linder, C., et al, 2017 ; Degré, M., Holmer, L. & Steen, M., 2011 ; Gupta, A., Ampofo, K., Rubenstein, D. et al, 2003 ; Peterson JW., 1996)

Utöver dessa virulensfaktorer har *K. pneumoniae* även förmågan att bilda biofilm. När bakterier bildar biofilm på en yta, till exempel i en vävnad eller på en kateter bildar de en hinna och sedan börjar de producera proteiner, DNA och polysackarider som de släpper ut genom cellmembranet som sedan bildar en extracellulär matrix mellan bakteriecellerna i biofilmen. Biofilmen är problematisk på grund av att den stoppar immunförsvaret och förhindrar fagocytos, men den farligaste aspekten är att bakterier i biofilm får mycket högre tålighet mot antibiotikum. Bakterierna som finns inuti biofilmen har annan metabolisk funktion och är anpassade till mindre syre och näring och påverkas därför inte på samma sätt av antibiotika som fungerar genom att påverka cellernas metabolism. Biofilmerna kan sedan leda till infektioner i de områdena där biofilmen förekommit, till exempel om en urinkateter blir koloniserad med biofilm kan den leda till urinvägsinfektion. (ibid)

4.1.4 Resistensmekanismer

När man inte mera kan behandla en infektion med antibiotika för att bakterien inte påverkas av läkemedlet säger man att bakterien är resistent. Resistens mot antibiotika kan fungera på ett flertal olika sätt, all resistens fungerar inte enligt exakt samma princip. Resistens mot en typ av antibiotika kan också åstadkommas med hjälp av olika resistensmekanismer var av samtliga kan förekomma samtidigt i en bakteriecell. Det verkar dock vara så att vissa resistensmekanismer kommer till uttryck mer än andra för en specifik typ av resistens, till exempel gramnegativa bakteriers produktion av betalaktamasenzym som resistensmekanism mot betalaktamantibiotika. Motsvarande resistens hos grampositiva bakterier uppnås genom förändring av målmolekylen penicillinbindande protein (PBP). De olika typerna av resistensmekanismer som finns är förändring av antibiotikamolekylen, mekanismer som förhindrar antibiotikan från att nå sin målmolekyl, mekanismer som förändrar eller skyddar antibiotikans målmolekyler eller förändringar i hela cellens interna funktioner och byggnad. Dessa har i sin tur flera undergrupper. (Munita, J. M., Arias, C. A., 2021 ; Carlson, K. & Linder, C., et al, 2017)

Den mest framgångsrika resistensmekanismen är produktionen av enzymer som förändrar den kemiska byggnaden av antibiotikamolekylen eller förstör den så att den inte kan interagera med sitt mål. Förändringar i antibiotikans kemiska struktur kan åstadkommas genom fosforylering, acetylering och adenylering. Dessa reaktioner leder oftast till sämre affinitet mellan antibiotika och målmolekyl och förhindrar att antibiotikan binder till sin

målmolekyl. Det vanligaste exemplet på produktionen av enzymer som förstör antibiotikan är produktionen av Betalaktamaser som förstör betalaktamantibiotikamolekylen. Detta sker genom enzymet förstör amidbindningen i betalaktamringen vilket gör läkemedlet överksam. Det finns flera olika klasser av ESBL-enzym som har aningen olika egenskaper. (Munita, J. M., Arias, C. A., 2021)

Till gruppen mekanismer som förhindrar antibiotikan att nå sin målmolekyl hör mekanismer som försämrade permeabilitet. Permeabilitet avser hur genomträngligt cellmembranet är. Många antibiotikum som används i dagens läge har målmolekyler som förekommer inuti bakteriecellen, eller då det gäller gramnegativa bakterier målmolekyler som finns på det inre cellmembranet. Detta betyder att antibiotikan måste penetrera cellmembranet och det eventuella inre membranet för att kunna få effekt. Bakterier har utvecklat en förmåga att begränsa upptagningen av dessa för dem skadliga antibiotikamolekyler och cellmembranet fungerar som en första försvarslinje. Denna mekanism är speciellt viktig för gramnegativa bakterier just på grund av det dubbla cellmembranet. Antibiotikum som fungerar genom diffusion och förekommer av poriner i cellmembranen är därför naturligt mera effektiva mot gramnegativa bakterier men i princip verkningslösa mot grampositiva bakterier. *K. pneumoniae* har i undersökningar påvisats ha förmågan att förändra vilka poriner cellen ger uttryck för efter att den blivit utsatt för antibiotikabehandling. Denna förändring i vilka poriner som uppvisades i cellmembranet ledde till högre resistens mot det antibiotikum som användes för behandling. (Munita, J. M., Arias, C. A., 2021)

Till samma grupp som den innan nämnda resistensmekanismen hör även utvecklingen av effluxpumpar. Effluxpumpar är strukturer i cellmembranet som gör det möjligt för bakterien att pumpa ut antibiotikamolekylen ur cellen och minimerar skadan den kan åstadkomma. Effluxpumpar förekommer i både grampositiva och gramnegativa bakterier och kan vara för ett specifikt antibiotikum eller för ett brett spektrum av olika preparat. Effluxpumpar som fungerar på flera typer av antibiotikum ses ofta hos mångresistenta bakterier. (Munita, J. M., Arias, C. A., 2021 ;)

Gruppen av resistensmekanismer som förändrar eller skyddar antibiotikans målmolekyler bygger på att antingen förhindra bindningen mellan antibiotikum och substrat eller genom att försämra affiniteten. De flesta av mekanismerna som fungerar genom att skydda

målmolekylen kodas av MGE, Mobile Genetic Elements, men de förekommer också i vissa bakteriers kromosomer. *K. pneumoniae* uppvisar denna resistensmekanism vid fluorokinolonresistens, då i form av ett protein som kallas Qnr, "quinolon resistance protein". Resistensmekanismer som leder till förändringar i målmolekylen är en av de mest förekommande resistensmekanismerna och kan påverka i princip alla typer av antibiotikum. (Munita, J. M., Arias, C. A., 2021)

Förändring i målmolekylen åstadkoms av några olika mekanismer. Förändringarna i substratet kan ske genom punktmutationer i substratets gener, enzymatiska reaktioner som förändrar substratets struktur, till exempel att en extra metylgrupp sätts till eller att det ursprungliga substratet byts ut eller utesluts. Oberoende av vilken mekanism som bakterien använder resulterar det i minskad affinitet mellan substrat och antibiotikum vilket leder till att preparatet får sämre inverkan. En annan möjlighet för att minimera skadan som antibiotikan kan åstadkomma är att öka produktionen av substratet. Vid överproduktion av substratet blir skadan inte lika stor för att antibiotikan inte förmår att binda allt substrat. (Munita, J. M., Arias, C. A., 2021)

Den sista gruppen av resistensmekanismer är mekanismer som orsakar förändringar i hela cellens interna funktioner och uppbyggnad. Bakterier har under flera årtusenden utvecklats för att överleva i ogynnsamma och fientliga miljöer, till exempel människokroppen. Bakterierna tvingas tävla om resurser och energi och måste skydda sig från värdens immunförsvar, andra bakteriers skyddsmekanismer och andra attacker så som antibiotikabehandling. (Munita, J. M., Arias, C. A., 2021 ;)

Resistens mot antibiotika är något som kan förekomma naturligt hos bakterier. Vissa bakterier producerar antibiotika för att försvara sig och säkra sin existens. Andra bakterier som lever i samma ekologiska nisch behöver då utveckla resistens för att överleva. *Klebsiella pneumoniae* är naturligt resistent mot ampicillin, karbenicillin och tikacillin på grund av en gen som finns i kromosomen som kodar för produktionen av penicillinas-enzym. Det som *K. pneumoniae* har blivit ökad för är dess förmåga att förvärva resistensplasmider. Resistens mot betalaktamantibiotikum i gramnegativa stavar konstaterades redan år 1929. (Munita, J. M., Arias, C. A., 2021 ; Ashurst J. V., Dawson A., 2021 ; Piperaki, E.T. et al 2017 ;)

K. pneumoniae kan producera en betalaktamas som hydrolyserar betalaktamringen i antibiotika. Extended-spectrum betalaktamase, ESBL, producerande *K. pneumoniae* sågs för första gången år 1983 i Europa och 1989 i USA. ESBL-enzym kan hydrolysera oxyimino kefalosporiner. Detta leder till att alla tredje generationens kefalosporiner är ineffektiva som behandling. På 1980-talet blev *K. pneumoniae* känd som en bakterieart som förvärvat plasmider som kodar för ESBL-produktion vilket gav resistens mot breda spektriga kefalosporiner. Dessa gener hörde till grupperna TEM och SHV och generna samexisterade med andra plasmidgener som gav resistens mot till exempel aminoglykosid, tetracyklin och trimetoprim-sulfa. Generna TEM och SHV började som resistensgener mot smalspektriga betalaktamantibiotikum, men utvecklades efter hand på grund av mutationer till ESBL-enzym som gav resistens mot breda spektriga betalaktamantibiotikum. På 1990-talet uppstod eller konstaterades en ny grupp, CTX-M, som numera är en av de dominerande typerna av ESBL hos *K. pneumoniae*. (Munita, J. M., Arias, C. A., 2021 ; Ashurst J. V., Dawson A., 2021 ; Piperaki, E.T. et al 2017 ;)

De mest omtalade resistenta formerna av *K. pneumoniae* är ESBL, AmpC och CPE. Alla dessa resistensgener är i allmänhet plasmidbundna, CPE kan dock även vara kopplat till transposoner. ESBL står för extended spectrum beta-lactamase och är ett enzym som bakterien producerar som bryter ned betalaktam-antibiotikum. ESBL ger resistens mot penicillin, tredje generationens kefalosporiner, monobaktam antibiotikum och atztreonam. Atztreonam är ett antibiotikum som används specifikt för behandlingen av allvarliga infektioner orsakade av gramnegativa stavar. (THL, 2020 ; THL, 2020 ; Khadija Mohamed Ahmad et al, 2019 ; Kazemiana, H et al, 2019 ; Palmeiro, J. K. et al, 2019)

AmpC betalaktamas ger resistens mot penicilliner, tredje generationens kefalosporiner och monobaktamer. Även resistens mot kefamycinantibiotikum, som är snarlika till kefalosporiner samt betalaktamasinhiberande kombinationspreparat förekommer hos AmpC-positiva bakterier. (THL, 2020 ; Khadija Mohamed Ahmad et al, 2019 ; Kazemiana, H et al, 2019 ; Palmeiro, J. K. et al, 2019)

CPE är produktionen av karbapenemasenzym. Dessa ger resistens mot karbapenemantibiotikum, till exempel imipenem, ertapenem och meropenem. Utöver dem är CPE-positiva bakterier även resistenta mot penicilliner, cefalosporiner, monobaktamer och olika kombinationspreparat med betalaktamas-hämmare, till exempel

piperacillin/tazobactam och amoxicillin/klavulansyra. Karbapenem-resistens kan också förekomma utan något egentligt anlag för CPE. Det kan åstadkommas genom förekomsten av andra betalaktamspjälkande enzymer, förändringar i cellmembranets proteiner och aktiveringen av effluxpumpar. Särskilt ertapenemresistens fungerar på detta vis. CPE-gener förekommer dessutom ofta i plasmider där resistens mot andra antibiotikum också förekommer. Sådana resistensgener som också kan finnas i plasmiderna utöver CPE är resistensmekanismer mot tetracycliner, fluorokinoloner och aminoglykosider. (THL, 2020 ; THL, 2020 ; Khadija Mohamed Ahmad et al, 2019 ; Kazemiana, H et al, 2019 ; Palmeiro, J. K. et al, 2019 ;)

Förekomsten av CPE hos Enterobacteriaceae spp. och särskilt *K. pneumoniae* är problematiskt på grund av den bristande förekomsten av effektiva antibiotikum. Samma bakterie kan uppvisa gener för samtliga resistensmekanismer på samma gång. Om bakterien är resistent mot ett flertal olika typer av antibiotikum kallas den för MDR, "multidrug-resistant", det vill säga multiresistent. ESBL och AmpC kan räknas till denna grupp, om resistensen utvecklas ännu längre börjar stammen kallas XDR, "extensively drug-resistant" det vill säga omfattande antibiotikaresistenta. Till denna grupp hör till exempel CPE med KPC-karbapenemaser och om stammen slutligen blir resistent mot alla antibiotikum kallas den PDR, "pandrug-resistant". Detta förekommer oftast hos *P. aeruginosa* och *A. Baumannii*, men i sällsynta fall även hos *K. pneumoniae*. (THL, 2020 ; Khadija Mohamed Ahmad et al, 2019 ; Kazemiana, H et al, 2019 ; Palmeiro, J. K. et al, 2019 ;)

4.1.5 Resistensutveckling

En av dom största faktorerna som leder och bidrar till utvecklingen av antibiotikaresistens är över- och felanvända antibiotika. Resistensgener mot betalaktamantibiotika har utvecklats i nästan samma takt som de nya läkemedlen. Detta kallas "antibiotic-driven adaptive bacterial evolution", det vill säga antibiotikadriven adaptiv bakteriell evolution. Användningen av antibiotika som i sin tur leder till utvecklingen av resistens är en helt naturlig följd och en manifestation av evolutionsteorin. Andra faktorer som bidrar till utvecklingen och spridningen av antibiotikaresistens är dålig hygien, otillräcklig kontroll och prevention av infektionssjukdomar, otillräcklig tillgång till vård och högkvalitativa läkemedel och vacciner, otillräcklig kunskap och medvetenhet, resande till länder med hög

incidens, antibiotikautsläpp i miljön och slutligen otillräckligt verkställande av lagar och regler. (Munita, J. M., Arias, C. A., 2021 ; THL, 2020 ; WHO, 2020 ; Ur Rahman, S et al 2018)

Preparat i gruppen betalaktamantibiotika används i hela världen och står för ungefär hälften av all antibiotika som ordineras. Antibiotikumen i gruppen har alla som verkningsmekanism att de stör de sista stegen i peptidoglykansyntesen. Mekanismen bygger på likheten mellan betalaktamet och utgångsämnena i cellväggsbildningen. Betalaktamet blir inbyggt i cellväggen i stället för de egentliga byggstenarna, detta fel leder i sin tur till att cellen inte kan bilda peptidoglykan. Det som sedan förstör cellen är att membranet blir felaktigt och skört i och med att peptidoglykan inte har bildats. Peptidoglykan är huvudkomponenten i bakteriernas cellmembran och avsaknaden av det leder till att cellen lätt lyserar i hypoton miljö. I och med att bakteriecellen förstörs är preparaten alltså baktericida. Resistensen mot preparat i denna grupp har tyvärr ökat markant vilket har lett till att denna beprövade, säkra och tidigare effektiva gruppen av antibiotikum inte längre går att använda i samma utsträckning. Förekomsten av mångresistenta stammar av *K.pneumoniae* är därför ett globalt problem och ett hot mot mänskligheten och folkhälsan. Resistens leder till allvarigare sjukdomstillstånd, större spridningsrisk och högre dödlighet. Förekomsten av dessa bakterier och deras ökning i prevalens kan leda till att ett stort antal av de sjukhusrelaterade infektionerna som bakterien orsakar inte över huvud taget går att bota med antibiotika. Det kommer även att göra sådana livräddande procedurer och behandlingar som är en normal del av modern medicin mycket mera riskabla, till exempel operationer för konstgjorda leder, kejsarsnitt, organtransplantationer och kemoterapi som cancerbehandling. Dessutom är den växande resistensen mot antibiotika något som kan bli ett stort ekonomiskt problem på grund av den förhöjda dödligheten och risken för bestående skador, långvarigare sjukdom och längre sjukhusvistelser, behovet av dyrare medicinering och den ekonomiska inverkan som sjukdomen har på individens ekonomi. (Ashurst J. V., Dawson A., 2021 ; Munita, J. M., Arias, C. A., 2021 ; WHO, 2020 ; Huynh B.T. et al, 2020 ; Ur Rahman, S, 2018 ; Carlson, K. & Linder, C., et al, 2017 ; Girometti, N. et al., 2014 ; Gupta, A., Ampofo, K., Rubenstein, D. et al 2003)

Bredspektriga kefalosporiner och fluorokinoloner har överanvänts och det är en bidragande faktor till utvecklingen av fluorokinolonresistenta stammar och stammar som producerar ESBL-enzym. Dessa stammar är nu endemiska på många sjukhus och i många samhällen runtom i världen. Överanvändningen av bredspektriga kefalosporiner och

fluorokinoloner som har lett till resistensutveckling har i sin tur ökat användningen av karbapenemer. Nu har karbapenemasproducerande stammar, CPE, *K. pneumoniae* påvisats på flera platser runt om i världen. Av de 9000 infektioner orsakade av karbapenemresistenta enterobakterier som rapporterades i USA år 2013 stod CPE *K. pneumoniae* för 80 procent av fallen. (Ashurst J. V., Dawson A., 2021 ; Munita, J. M., Arias, C. A., 2021 ; WHO, 2020 ; Huynh B.T. et al, 2020 ; Ur Rahman, S, 2018 ; Girometti, N. et al., 2014 ; Gupta, A., Ampofo, K., Rubenstein, D. et al 2003)

Karbapenemresistensen kan sammankopplas med effektivare effluxpumpar, förändrat cellmembran och större produktion av ESBL-enzym. Om bakterien uppvisar någon form av resistens är det även vanligt att det kan finnas korsresistens mot andra antibiotikum som borde fungera. Fall av panresistent *K. pneumoniae* har också börjat rapporteras. Den enda långsiktiga lösningen är att lägga större vikt på att utveckla nya antibiotikum och att forska mera i resistensutvecklingen och dess mekanismer. Man behöver också förändra sättet man hittills har använt antibiotikum på, annars kommer alla nya preparat gå samma öde till mötes med resistensutvecklingen som alla nu förekommande preparat. (Ashurst J. V., Dawson A., 2021 ; Munita, J. M., Arias, C. A., 2021 ; WHO, 2020 ; Huynh B.T. et al, 2020 ; Ur Rahman, S, 2018 ; Girometti, N. et al., 2014 ; Gupta, A., Ampofo, K., Rubenstein, D. et al 2003)

Det finns steg på många olika nivåer som kan tas för att begränsa resistensutvecklingen. Saker som kan göras på individnivå är att använda antibiotika exakt så som den ordinerats och att inte kräva antibiotikabehandling om vårdpersonalen inte ser någon grund för behandlingen. Man ska heller aldrig dela med sig av eller använda överblivna antibiotika för att behandla något annat än infektionen antibiotikan ordinerades för. Man kan också hjälpa genom att förebygga infektion genom god hygien och vaccinationer. Man ska inte heller köpa antibiotika utan recept utomlands. (THL, 2020 ; WHO, 2020)

Beslutsfattare kan förhindra och kontrollera spridningen av resistenta mikroorganismer genom att upprätthålla nationella program för minskandet av spridningen av resistenta mikroorganismer, förbättra uppföljningen och bevakningen av infektioner orsakade av resistenta mikroorganismer, reglera och främja tillgången till läkemedel av god kvalitet och sprida tillförlitlig information om antibiotikaresistensens inverkan på samhället. (ibid)

Som vårdpersonal kan man vara uppmärksam på handhygien, instrumentvården och städningen av utrymmena på vårdenheten, läkare bör endast ordinera antibiotika då det behövs enligt god medicinsk praxis och följa riktlinjerna som finns på arbetsplatsen. Vid behov bör man konsultera infektionsläkare om val av antibiotika, screena patienter som löper risk för att bära på resistenta bakterier och vidta ändamålsenliga försiktighetsåtgärder. Man bör rapportera infektioner orsakade av resistenta mikroorganismer till de instanser som har hand om infektionsövervakningen och ge information till patienterna om hur man på rätt sätt använder antibiotika, riskerna med att felanvända antibiotika, faran som resistens utsätter en för och hur man minskar infektionsrisken. Hälsovårdsindustrin och läkemedelsindustrin kan bidra genom utvecklingen av nya antibiotikum, vacciner och andra verktyg som främjar behandlingen och preventionen av infektioner orsakade av resistenta bakterier. (THL, 2020 ; WHO, 2020)

En sektor som också är inblandad i spridningen av resistenta bakterien är lantbrukssektorn och gårdar med djurhållning. Det är viktigt att bara ge antibiotika åt boskapsdjuren under en veterinärs övervakning och att man inte ger antibiotika för att främja tillväxten och förebygga infektion hos friska djur. För att förebygga infektioner och minska antibiotikaanvändningen skall man i stället vaccinera djuren. Det är viktigt att god hygien upprätthålls på gårdarna för att minska risken för smittspridning. Djuren kan bära på bakterier som är resistenta mot antibiotikum som används för att behandla infektioner hos människor och dessa kan smitta via livsmedel eller genom direkt kontakt med djuret. (THL, 2020 ; WHO, 2020)

I Finland följs antibiotikaresistensen och användningen av antibiotika upp på flera sätt. Man följer upp läget för att mäta effekten av bekämpningsåtgärderna och för att upptäcka eventuella nya hot. Finland deltar i de Europeiska uppföljningsnätverken EARS-Net och ESAC-Net som följer upp antibiotikaresistens och antibiotikaanvändning. Finland har även en egen forskningsgrupp, FiRe, som forskar i antibiotikaresistens och förekomsten av resistenta bakterier. I Finland finns även ett register över smittsamma sjukdomar, där ibland *K. pneumoniae*, bakterierna som finns i registret är av vikt och alla kliniska fynd av dessa bakterier bör anmälas. (THL, 2020)

THL har ett eget expertlaboratorium där de undersöker resistenta bakterier och utför bestämning av genotyp och fingeravtryckstestning för att stödja epidemiutredningar. Det

finns även ett skilt program för att följa upp sjukhusinfektioner, SIRO, där data om vilka bakterier som orsakar positiva blododlingar, infektioner i kirurgiska sår och operationsområden samt andra sjukhusinfektioner i olika patientgrupper samlas. I programmet följs även upp kostnaderna som resistenta bakterier på olika vis leder till för vården på en årlig basis. (THL, 2020)

4.1.6 Resistensgener

I dagens läge finns det mera än 1000 beskrivna betalaktamas-enzym och mer än 350 olika ESBL-enzym. Gruppen av enzymer som hör till klassen betalaktamaser är stor och har en väldig intern variation. Dessutom växer gruppen konstant och man hittar kontinuerligt nya varianter av olika gener och informationen om dessa bör uppdateras kontinuerligt. Som en fingervisning av läget kan man jämföra med att man år 2005 hade 138 varianter av TEM-genen, 62 varianter av SHV-genen och endast 39 varianter av CTX-M-genen. I dagsläget finns kring 150 varianter av respektive gen. Man har grupperat ESBL-enzymerna i nio olika grupper med distinkta egenskaper SHV, CTX-M, PER, VEB, GES, BES, TLA, och OXA. (Munita, J. M., Arias, C. A. 2021 ; Ur Rahman, S et al 2018 ; Bajpai, T., 2017)

Det finns två system som används för att klassificera betalaktamaserna och karbapenemaserna. Det första systemet kallas Ambler-klassifikationen och bygger på olikheterna i aminosyrasekvenserna för de olika enzymerna och delar in dem i fyra grupper A, B, C och D. Enzymerna i grupperna A, C och D har serin i sitt aktiva centrum medan grupp B är zink-metalloenzymer. Det andra systemet Bush-Jacoby-klassifikationen (tidigare "Bush, Jacoby och Medeiros") bygger på enzymens biokemiska funktion och deras substratspecificitet. Bush-Jacoby delar in enzymerna i tre grupper som alla har flera olika undergrupper. Till grupp 1 räknas kefalosporinaserna (Ambler C), till grupp två räknar man de breda spektriga och inhibitorresistenta typerna av ESBL-enzymerna och serin-karbapenemaser (Ambler A och D). Till grupp 3 hör metallo-betalaktamaserna (Ambler B). Bägge systemen har både för och nackdelar och de överlappar inte varandra perfekt. Ambler-systemet är lättare att följa på grund av att det innehåller ett färre antal grupper, men detaljen att systemet inte tar hänsyn till enzymens funktioner över huvud taget kan vara missvisande och leda till missförstånd. Dessutom kan enzymer med en viss biokemisk funktion utvecklas och få en annan substratspecificitet och där igenom få en annan funktion, till exempel på grund av en mutation i det aktiva centrumet. (ibid)

Förhållandet mellan systemen, genernas substrat/målmolekyler och exempel på gener åskådliggörs i Tabell 1.

De flesta ESBL-enzymen hör till Ambler klass A och inhiberas av Klavulansyra eller Tazobaktam. De har förmågan att hydrolysera penicilliner, tredje generationens kefalosporiner och monobactamer. Dessa faktorer skiljer dem från AmpC-betalaktamas-enzymen som tillhör Ambler grupp C. Dessa hydrolyserar också tredje generationens kefalosporiner, men inhiberas inte av Klavulansyra eller Tazobactam. OXA enzymen som är en undergrupp i Ambler klass D kan också förstöra betalaktamantibiotika och klassas också som ESBL-enzym. Karbapenemaserna som är det senaste problematiska tillskottet av resistensmekanismerna kan hydrolysera karbapenemer som är de starkaste betalaktam-preparaten vi har. Karbapenemaserna kan delas in i serinkarbapenemaser, som hör till Ambler klass A eller D och metallo-karbapenemaser som hör till Ambler klass B. (Munita, J. M., Arias, C. A. 2021 ; Ur Rahman, S et al 2018 ; Bajpai, T., 2017)

Tabell 1 Tabell som redogör för Amblerklass, Bush-Jacoby-klass, målmolekyler/substrat och exempel på gener som hör till respektive grupper. Tabell uppgjord och förenklad enligt Ur Rahman et al (2018).

Ambler klass	Bush-Jacoby klass	Substrat/ Målmolekyl	Exempel
A	2a	Penicilliner	PC-1
	2b	Penicilliner, vissa första generationens kefalosporiner	TEM-1, TEM-2, SHV-1
	2be	Bredspektriga kefalosporiner, monobaktam	TEM-3, SHV-2, CTX-M-15, PET-1, VEB-1
	2br	Penicillin	TEM-30, SHV-10
	2ber	Bredspektriga kefalosporiner, monobaktam	TEM-50
	2c	Carbencillin	PSE-1, CARB-3
	2ce	Carbencillin, cefepime	RTG-4
	2e	Bredspektriga betalaktamer	CepA
	2f		KPC-2, 1M1-1, SME-1
B	3a	Karbapenemer	IMP-1, VIM-1, CcrA, IND-1, NDM-1
	3b	Karbapenemer	CphA, Sfh-1
C	1	Cefalosporiner	AmpC, P99, ACT-1, CMY-2, FOX-1, MIR-1
	1e	Cefalosporiner	GC1, CMY-37
D	2d	Cloxacillin	OXA-1, OXA-10
	2de	Bredspektriga kefalosporiner	OXA-11, OXA-15
	2df	Karbapenemer	OXA-23, OXA-48

De grönmarkerade generna i tabellen hör till vanliga ESBL-gener. De blåmarkerade generna hör till vanliga CPE-gener. Den gulmarkerade genen är AmpC.

De vanligaste generna för CPE är KPC, till exempel KPC2-KPC13, NDM som står för "New Delhi metallo beta-lactamase", VIM som står för "Verona integron-encoded metallo-beta-lactamase", IMP som står för "imipenemase metallo-beta-lactamase", OXA-48 som står för "oxacillinase-48-type carbapenemase". De vanligaste generna för ESBL, CTX-M gruppen, som bildar cefotaximaser, till exempel CTX-M1 och CTXM-9. Andra gener är till exempel TEM. Gruppen är uppkallad efter den första patienten som en bakterie med genen isolerades från, Temoneira, och SHV som är gruppen gener med minst antal varianter. Utöver genen som kallas AmpC finns även plasmidbundna gener för AmpC, exempel på sådana som finns hos *K. pneumoniae* är CMY1, CMY-2, MIR-1, MOX-1, LAT-1, DHA-1, ACT-

1 och ACC-1. (THL, 2020 ; Ur Rahman, S. et al 2018 ; Calfee D. P., 2017 ; Piperaki, E. T., 2017 ; Bajpai, T., 2017)

4.2 *K. pneumoniae*-infektioner

Klebsiella pneumoniae har under de senaste åren blivit allt mera aktuell efter som att den utvecklats resistens mot många antibiotikum och alltmer förekommer i vårdrelaterade infektioner. WHO nämner *K. pneumoniae* som en av de tre internationellt viktigaste och mest oroväckande bakterierna på sin lista "Global Priority List of Antibiotic-Resistant Bacteria to Guide Research, Discovery, and Development of New Antibiotics". (WHO, 2017)

Grundfriska människor får sällan *K. pneumoniae*-infektioner. Det är personer som har nedsatt immunförsvar på grund av olika grundsjukdomar, personer som har någon form av främmande föremål insatta, till exempel katetrar, kanyler och dräner eller personer med långvariga antibiotikakurer eller annan medicinering som löper risk för att bli infekterade av bakterien i och med att den är en opportunistisk patogen. När *K. pneumoniae* väl har infekterat människokroppen kan den vara väldigt virulent och resistent mot antibiotikabehandling. (Ashurst J. V., Dawson A., 2021 ; NICD, 2020 ; Caneiras, C., Lito, L., Melo-Cristino, J., & Duarte, A., 2019 ; NIH, 2018;)

4.2.1 Lunginflammation

Av namnet att döma skulle man kunna anta att *K. pneumoniae* är en patogen som ofta orsakar lunginflammation, men så är inte fallet. Patogenen har fått sitt namn för att den först upptäcktes hos patienter som dött av lunginflammation. *K. pneumoniae* orsakar sällan lunginflammation, men då patogenen sprids till lungorna har infektionen hög dödlighet. *K. pneumoniae* lunginflammation är ofta en vårdrelaterad infektion. I USA är *K. pneumoniae* den vanligaste patogenen som förorsakar en sjukhusinfektion i form av lunginflammation. *K. pneumoniae* orsakar ca 11,8 procent av alla vårdrelaterade lunginflammationer om man ser på internationell statistik. Av personer som får lunginflammation i samband med att de kopplats till ventilator drabbas ca 8 - 12 procent av *K. pneumoniae*-infektioner. (Ashurst J. V., Dawson A., 2021 ; Degré, M., Holmer, L. & Steen, M., 2011 ;)

Lunginflammation med *K. pneumoniae* ses vanligtvis hos patienter som lider av diabetes mellitus eller alkoholism som grundsjukdomar och hos dem kan dödligheten vara upp till

50 - 100 procent. Man kan även få lunginflammation orsakad av *K. pneumoniae* utanför vårdrelaterade sammanhang, men detta är relativt ovanligt. I västvärlden är ca 3 - 5 procent av lunginflammationer som inte är vårdrelaterade orsakade av *K. pneumoniae*, medan motsvarande siffror för utvecklingsländer, som till exempel länder i Afrika, är 15 %. (Ashurst J. V., Dawson A., 2021 ; Degré, M., Holmer, L. & Steen, M., 2011 ;)

Vanliga symptom på *K. pneumoniae*-infektion är hosta, feber, smärta i lungorna och andnöd. Upphostningarna och det sputum som produceras av en patient med *K. pneumoniae*-lunginflammation har en karakteristisk mörklila färg och en tjock geléliknande konsistens, detta på grund av att bakterien orsakar allvarlig inflammation i lungvävnaden och i allvarliga fall även nekros av vävnaden. Vanligtvis drabbar *K. pneumoniae*-lunginflammation de övre loberna i lungorna, men den kan sprida sig till de nedre loberna. Om infektionen inte är vårdrelaterad är det viktigt att undersöka eventuella brännskador, sår och främmande föremål som finns i kroppen om dessa är orsaken till infektionen. Behandlingen består av en 14 dagars antibiotikakur. Ibland kan det krävas kirurgiska åtgärder i form av att operera bort död, skadad eller infekterad vävnad eller dränering av lungorna. Komplikationer som *K. pneumoniae*-lunginflammation kan leda till är bakterieemi, lungabscesser och empyem, det vill säga att det bildas en varsamling mellan lungorna. (Ashurst J. V., Dawson A., 2021 ;)

4.2.2 Urinvägsinfektion

Urinvägarna är normalt sterila. Urinvägsinfektioner, förkortas UVI, är de vanligaste infektionerna som *K. pneumoniae* orsakar. *K. pneumoniae* är den näst vanligaste patogenen som förorsakar UVI, den vanligaste är *E. coli*. *K. pneumoniae*-urinvägsinfektion blir allt vanligare och kan bli ett stort problem, speciellt inom vården och som vårdrelaterade infektioner. Då en patient har UVI orsakad av *K. pneumoniae* är det ofta frågan om en endogen spridning, det vill säga att bakterien inte kommit utifrån utan förflyttat sig från en koloniserad del av kroppen till en annan kroppsdel och därigenom orsakar en infektion. Det är oftast bakterien från mikrobiotan i tarmen eller perineum som då genom kontakt sprider sig till urinvägarna. UVI med *K. pneumoniae* kan också förekomma som exogena och vårdrelaterade infektioner på grund av att instrument används och ingrepp görs med otillräcklig aseptik. Även smittspridning från patient till patient eller från vårdare till patient kan förekomma. (Caneiras, C., Lito, L., Melo-Cristino, J., & Duarte, A., 2019 ; Cristea, O. M.

et al, 2017 ; Carlson, K. & Linder, C., et al, 2017 ; Degré, M., Holmer, L. & Steen, M., 2011 ;)

Det är i allmänhet vanligare att kvinnor drabbas av urinvägsinfektion och specifikt urinvägsinfektion med *K. pneumoniae* drabbar främst äldre människor. Allmänna symptom på UVI är illaluktande urin, täta urineringsbehov och känslan av att man inte förmår att tömma blåsan helt. Något som bör beaktas vid *K. pneumoniae*-urinvägsinfektion är om patienten lider av njursjukdom eller njursvikt. Dessa patienters sjukdomsförlopp kan förvärras och accelereras av en allvarlig UVI. Dessa patienter drabbas mer än andra av infektioner med resistentastammar av bakterien och framför allt äldre patienter med njursjukdom drabbas hårt. Det är vanligt att patienter med njursjukdomar och diabetes som drabbats av allvarliga *K. pneumoniae*-urinvägsinfektion får återkommande infektioner. Både njursjukdom och diabetes leder till nedsatt immunförsvar och därmed sämre motståndskraft mot infektioner. (Caneiras, C., Lito, L., Melo-Cristino, J., & Duarte, A., 2019 ; Cristea, O. M. et al, 2017 ; Carlson, K. & Linder, C., et al, 2017 ; Degré, M., Holmer, L. & Steen, M., 2011 ;)

4.2.3 Infektion i hud och mjukvävnad

Infektioner i hud och mjukvävnad med *K. pneumoniae* uppstår då bakterien får direkt kontakt med en spricka i huden, genom ett bettsår eller ett sår i samband med en skada, ett ingrepp eller en operation. *K. pneumoniae* kan leda till cellulit, det vill säga inflammationer i hudens övre lager, och nekrotiserande fasciit som är en infektion som drabbar huden, subkutan vävnad och hinnorna, fasciae, som täcker de inre organen. (Brown B. D., Hood Watson K. L., 2021 ; Rahim, G.R., Gupta, P., Maheshwari M.P., 2019 ; NIH, 2016)

Utöver smitta med direkt kontakt kan nekrotiserande fasciit spridas endogent via blodcirkulationen genom till exempel en leverabscess eller från mikrobiotan i tarmen i patienter med nedsatt immunförsvar. Vid cellulit kan symptomen vara mera allmänna som feber och trötthet, men också lokala symptom som rodnad, smärta och svullnad vid det infekterade området förekommer. Vid nekrotiserande fasciit kan även utöver cellulitsymptomen uppkomma sår och blåsor vid det infekterade området. Celldöd och nervskador i området förekommer vid allvarliga infektioner. (Brown B. D., Hood Watson K. L., 2021 ; Rahim, G.R., Gupta, P., Maheshwari M.P., 2019 ; NIH, 2016)

Vanligen drabbar nekrotiserande fasciit de nedre extremiteterna, men alla delar av kroppen kan drabbas. Det är oftast medelålders män med någon form av grundsjukdomar som drabbas, speciellt diabetiker löper hög risk för att drabbas av nekrotiserande fasciit orsakad av diverse patogener, inte bara *K. pneumoniae*. Nekrotiserande fasciit är en relativt sällsynt, men dödlig infektion, som kan leda till komplikationer eller organsvikt i de inre organen som påverkas av infektionen, chocktillstånd och slutligen död om tillståndet inte behandlas. *K. pneumoniae* som orsakar nekrotiserande fasciit kännetecknas av ett snabbt fortlöpande och aggressivt framskridande sjukdomsförlopp, dödligheten ligger på ca 40 procent fast man fått rätt differentialdiagnos och satt in behandling, om infektionen orsakas av en resistent stam, till exempel som sjukhusinfektion, kan dödligheten vara upp till 70 procent. (ibid)

Ofta är nekrotiserande fasciit en infektion där flera mikrober, både anaeroba och aeroba, har infekterat området, men på senare år har det blivit vanligare med nekrotiserande fasciit som orsakas av endast *K. pneumoniae*. Man trodde länge att *K. pneumoniae* bara koinfekterade områden som redan var infekterade av andra mikrober, men så är inte fallet. Vanligast är nekrotiserande fasciit orsakad av *K. pneumoniae* i östra Asien, särskilt Taiwan, men fallen ökar även i västvärlden. (Brown B. D., Hood Watson K. L., 2021 ; Rahim, G.R., Gupta, P., Maheshwari M.P., 2019 ;NIH, 2016 ;)

Diagnostik görs genom vävnadsprov, var från blåsor eller genom andra prov tagna ur såret eller kring infektionsområdet. 60 procent av patienterna har även positiva blododlingar. Behandlingen består oftast av intravenös antibiotikabehandling och eventuellt operationer för att avlägsna infekterad och död vävnad. Om infektionen är långt gånge kan amputation av hela kroppsdelar eller fingrar och tår behövas. (Brown B. D., Hood Watson K. L., 2021 ; Rahim, G.R., Gupta, P., Maheshwari M.P., 2019 ;NIH, 2016 ;)

4.2.4 Bakteriemi och sepsis

I vardagligt tal kallas sepsis för blodförgiftning, men detta är missvisande. Blodförgiftning vore en mera passande synonym för bakteriemi. På engelska används "sepsis" och "bloodstream infection" ofta som synonymer, men detta är alltså inte fallet utan namnen syftar egentligen på två olika tillstånd. Bakteriemi och sepsis är båda tillstånd där det förekommer levande mikroorganismer i blodomloppet. Blodet är normalt en steril miljö där inga svampar eller bakterier förekommer. Bakteriemi är ett mildare tillstånd där

bakterierna förekommer i blodomloppet och förorsakar sjukdom, medan sepsis är ett allvarligare, livshotande tillstånd som kan vara en fortsättning på bakteriemin där hela kroppen påverkas och de inre organens funktioner störs och organsvikt kan uppstå. (Huerta L.E., Rice T.W., 2019 ; Cristea, O. M. et al, 2017 ; Viscoli C., 2016 ;)

Sepsis definieras som ett livshotande tillstånd där störningar i de inre organens funktioner uppstår på grund av kroppens dysreglerade immunreaktion mot infektionen. Om sepsisen fortskrider kan patienten gå in i septisk chock, vilket är ett akut livshotande tillstånd. Septisk chock definieras som ett tillstånd som är allvarligare än sepsis där väsentliga störningar i cirkulationen, cellfunktionen och metabolismen uppstår och som leder till ett mer livshotande tillstånd än regelrätt sepsis. (Huerta L.E., Rice T.W., 2019 ; Cristea, O. M. et al, 2017 ; Viscoli C., 2016 ;)

Både sepsis och bakteriemi har diffusa symptom som feber, frossa och en obehagskänsla. Mera specifika symptom kan uppstå beroende på varifrån infektionen har spridits. Lunginflammation som övergår till en bakteriemi kan ha symptom som slemhosta och en urinvägsinfektion som leder till bakteriemi kan ge symptom som smärtsam urinering. När bakteriemin övergår till sepsis uppstår symptom som påvisar störningar i organfunktionerna som till exempel förvirring, andnöd och minskad urinering beroende på vilka organ som påverkas. (Huerta L.E., Rice T.W., 2019 ; Cristea, O. M. et al, 2017 ; Viscoli C., 2016 ;)

K. pneumoniae är den tredje vanligaste patogenen som orsakar sepsis. Sepsis eller bakteriemi med *K. pneumoniae* drabbar ofta personer med nedsatt immunförsvar, så som nyfödda eller äldre, personer med nedsatt immunförsvar på grund av läkemedelsbehandling eller personer med grundsjukdomar som alkoholism och diabetes som leder till större infektionsrisk med opportunistiska bakterier. Sepsis och bakteriemi med *K. pneumoniae* kan vara både en sjukhusinfektion och en infektion man fått i ett sammanhang som inte är relaterat till en sjukhusvistelse eller annan form av vård, det vill säga samhällsförvärd infektion (engelskans "community acquired infection"). (Huerta L.E., Rice T.W., 2019 ; Cristea, O. M. et al, 2017 ; Viscoli C., 2016 ;)

4.2.5 Sällsynta infektioner

Infektioner med *K. pneumoniae* som förekommer, men inte är lika vanliga är bland annat ögoninflammation, öroninflammation, leverabscesser och meningit. Ögoninflammationerna kan förekomma i olika allvarlig grad, allt från ytliga infektioner till endoftalmit, det vill säga infektioner i ögats inre delar. Infektionen kan även drabba ögat i form av orbital cellulit, då infektionen drabbar områdena runt ögat. *K. pneumoniae*-endoftalmit beror ofta på endogen spridning från en leverabscess eller bakteriemi. Symptom kan vara inflammerad ögonvita, gulaktigt var under eller på ögonlocket, grumlighet i iris, ljuskänslighet och försämrad syn samt smärta i ögat. I och med att *K. pneumoniae* ofta förorsakar allvarliga infektioner kan endoftalmit med patogenen leda till blindhet även om aggressiv behandling och invasiva åtgärder görs för att kontrollera infektionen. (Rahim, G.R., Gupta, P., Maheshwari M.P., 2019 ; Ghiam, B. K. et al 2019 ; ASRS, 2016 ;)

Leverabscesser orsakade av *K. pneumoniae* är ofta infektioner som inte är vårdrelaterade och orsakas ofta av hypervirulenta stammar av bakterien. Patienterna har sällan någon bakgrund av leversjukdom. I Asien är andelen leverabscesser orsakade av *K. pneumoniae* ca 80 % av de rapporterade fallen. Det är väldigt vanligt att en leverabscess leder till spridning av infektionen till andra delar av kroppen, som tidigare nämnt är det vanligt att det sprids till ögonen, men även septisk lungemboli och meningit är vanliga manifestationer av spridd infektion. Leverabscesser med *K. pneumoniae* har i sig en dödlighet på 5 %, men komplikationerna som kan uppstå är farligare. Vanliga symptom på leverabscesser är feber, frossa och buksmärter. Som behandling ges antibiotikakurer och man tömmer ofta abscesserna på var kirurgiskt. (Jun J. B., 2018)

Meningit, det vil säga en inflammation i hjärnhinnan och cerebrospinalvätskan som omger hjärnan är en allvarlig infektion med en dödlighet på ca 25 procent. I akuta infektioner kan patienten avlida inom loppet av ett par timmar, dock tillfrisknar majoriteten från bakteriell meningit. De som tillfrisknar kan få bestående men i form av hörselörlust, hjärnskador och inlärningssvårigheter. Riskfaktorerna för att drabbas av meningit är bland annat hög eller låg ålder och grundsjukdomar eller läkemedelsbehandling som försvagar immunförsvaret. (CDC, 2021 ; Hersi K., 2021 ; Jun J. B., 2018)

Oftast orsakas meningit av spridning via blodcirkulationen från en koloniserad del av kroppen, men även smittor på grund av direkt smittspridning vid trauma, operationer eller då någon form av främmande föremål kommer in förekommer. Symptomen är plötsligt inträdande huvudvärk, feber och stelhet i nacken, det finns även mera allmänna symptom som illamående och kräkning samt förvirring och ljuskänslighet. Diagnostiken görs genom provtagning av cerebrospinalvätskan genom lumbalpunktion. Behandling i form av antibiotikakurer ges. Det är även viktigt att ge livsupprätthållande behandling och följa med patientens vitala funktioner, man ska se till att luftvägarna hålls fria, att syresättningen upprätthålls och ge extra vätska och febernedsättande preparat. (CDC, 2021 ; Hersi K., 2021 ; Jun J. B., 2018)

4.2.6 Asymtomatiskt bärarskap

Asymtomatiskt bärarskap innebär att man har bakterien som en del av sin mikrobiota utan att den orsakar infektion. I USA bär 5 – 38 procent av normalbefolkningen *K. pneumoniae* i tarmen och 1 - 6 procent bär bakterien i nässvalget. Det är vanligt att personer med ursprung från Asien och personer som lider av alkoholism är koloniserade. Upp till 75 procent av den friska befolkningen i Asien är bärare. Det är även vanligt att patienter som ligger intagna på sjukhus eller vårdanstalter blir bärare. (Ashurst J. V., Dawson A., 2021 ; THL, 2020 ; Jun J. B., 2018 ; Lääkärilehti, 2018)

I en undersökning som gjordes i södra Finland år 2018 bland unga vuxna var 6,3 procent bärare av en ESBL-producerande tarmbakterie, varav 1,1 procent var *K. pneumoniae*, 18,1 procent av de undersökta bar på en icke-resistent stam av bakterien. De flesta av dem som bar på en resistent stam och ungefär hälften av dem som bar på icke-resistent stammar uppgav att de hade rest eller tagit antibiotikakurer. Riskfaktorer för att bli bärare är användningen av antibiotika, att man reser till länder med hög förekomst av ESBL-producerande bakterier, att man jobbar inom vården samt att man jobbar med produktionsdjur. Personer som är asymtomatiska bärare behöver inte få behandling för att bli av med bakterien. (Ashurst J. V., Dawson A., 2021 ; THL, 2020 ; Jun J. B., 2018 ; Lääkärilehti, 2018)

4.2.7 Smittspridning och sjukhushygien

Asymtomatiskt bärarskap anknyter delvis till smittspridning och sjukhushygien. Screening av patienter som hör till riskgrupper för att vara bärare är viktigt ur ett hygienperspektiv för att säkerställa att personalen och de andra patienterna kan skyddas på ett ändamålsenligt sätt. Det är viktigt att motarbeta spridningen av resistenta bakterier på sjukhusen för att undvika att sjukhusinfektioner ska bli vanligare och för att undvika att försvåra infektionernas antibiotikabehandling. (THL, 2020 ; Fimlab Vaasa Laboratorio-ohjekirja, 2019)

Patienter som hör till riskgruppen för att vara koloniserade är sådana som har ursprung från eller har rest till ett land med hög förekomst av resistenta bakterier och sådana som vårdats på sjukhus utomlands. Även sådana som vårdats på vårdinrättningar där det har förekommit epidemier med resistenta bakterier screenas. Vid Vasa Centralsjukhus utförs screeningundersökningar för att utreda ESBL- och VRE-bärarskap till exempel på alla blivande mödrar med utländsk bakgrund som en del av förberedelserna inför förlossningen. Det är också vanligt att screena inför eller efter operationer eller andra åtgärder. (THL, 2020 ; Fimlab Vaasa Laboratorio-ohjekirja, 2019)

K. pneumoniae smittar mellan patienter genom kontakt, till exempel via vårdares händer om inte tillräcklig handhygien upprätthålls. Även kontaminerade vårdredskap kan leda till smittspridning. Det är sällan som bakterien sprids via omgivningen. I vårdsammanhang är det ventilatorer och olika former av dräner, katetrar och kanyler som leder till större risk för *K. pneumoniae*-infektion. Även operationssår och sår på grund av trauma leder till högre risk för infektion. (CDC, 2010)

För att förhindra smittspridning finns det riktlinjer för vård av patienter som är infekterade med farliga och smittsamma patogener som inbegriper isolering av patienten i ett eget rum eller tillsammans med andra patienter som är smittade med ESBL *K. pneumoniae*, användning av skyddsutrustning i form av engångshandskar och plastförkläden eller plastrockar, extra strikt handhygien både för personalen och för patienten samt specialprocedurer för städning av patientrummet och tvätt hanteringen. Även besökare bör hålla god handhygien och eventuellt använda skyddsutrustning om de kommer i direkt kontakt med patienten. (THL, 2020 ; CDC, 2010)

4.3 Diagnostik

Målet med mikrobiologisk diagnostik är att identifiera den infekterande mikroben så att patienten får rätt behandling, olika mikrober är känsliga för olika typer av behandling. Diagnostiken för att påvisa *Klebsiella pneumoniae* görs på ett mikrobiologiskt laboratorium. Jag har valt att utgå från metoderna som används vid Fimlab Vasas mikrobiologiska laboratorium på Vasa Centralsjukdom. Jag valde att göra så på grund av att det är där jag har utfört min praktiperiod och som sommarvikarie arbetat med undersökningar och metoder som används för att diagnostisera resistenta mikrober.

4.3.1 Diagnostik av *K. pneumoniae* i kliniska prov

Man kan påvisa *K. pneumoniae* i bakterieodlingar från till exempel infekterade operationssår, blododlingar och urinprov. Beroende av hurudan undersökning som har beställts är tillvägagångssätten olika. Diagnostiken görs enligt koloniernas utseende på skålarna, gramfärgning samt genom artspecifik identifiering med hjälp av MALDI-TOF (matrix-assisted laser desorption-ionization time-of-flight) apparaten. (Vasa centralsjukhus kliniska mikrobiologi, 2019 ; Fimlab Vaasa Laboratorio-ohjekirja, 2019)

4.3.2 Allmän resistensbestämning

På Vasa Centralsjukhus vid Fimlab Vasas mikrobiologiska laboratorium används två paneler av både diagnostiska och potentiella behandlingsalternativ av antibiotika för gruppen koliforma stavar, där *K. pneumoniae* ingår, som kallas KP, "Koliforminen sauva perus" översatt koliforma stavar, grundundersökning, och KL, "Koliforminen sauva laaja" översatt koliforma stavar, omfattande undersökning. Resistensbestämningen görs som diskdiffusion där tabletter med olika antibiotikum placeras på en bakterieodlingskål för att se hur känslig eller resistent stammen är mot de olika antibiotikatabletterna. Man kan sedan utgående från zonernas storlek och om vissa antibiotikum inducerar få en fingervisning om det kan vara frågan om en resistent variant av bakterien. I KP-panelen ingår antibiotikatabletterna AMP10, AMC 30, CPD 10, PTZ 36, CMX 30, TOB 10, CIP 5 och GEN 10 och i KL-panelen ingår antibiotikatabletterna CTX 5, CRO 30, IMP 10, SXT 25, CAZ 10 och MEM 10. (Vasa centralsjukhus kliniska mikrobiologi, 2019 ; Fimlab Vaasa Laboratorio-ohjekirja, 2019)

Diskdiffusionen görs enligt följande. Man gör en 0,5 McFarland suspension av bakteriematerial i fysiologisk natriumklorid som sedan sprids ut med hjälp av en dreja på en Müller-Hinton odlings-skål. Sedan placerar man ut tablettarna med antibiotika som hör till panelen på skålen och låter bakterierna växa över natten, minst 18 timmar, i +35°C, syremiljö. Zonernas storlekar mäts med skjutmått i millimeter och SIR-gränsernas referensvärden är uppgjorda enligt EUCAST. SIR står för "Suceptible", "suceptible, Increased exposure" och "Resistant", det vill säga känslig, känslig för högre koncentration och resistent. Om en bakterie räknas som S avser det att bakterien är känslig mot antibiotikan vid standarddosering av läkemedlet. Om en bakterie räknas som I är den känslig mot antibiotikan, men kräver en högre dos än standarddosen. Om en bakterie räknas som R är den inte känslig mot antibiotikan, inte ens med högre dosering, och bör behandlas med något annat preparat. (EUCAST, 2021 ; Vasa centralsjukhus kliniska mikrobiologi, 2019 ; Fimlab Vaasa Laboratorio-ohjekirja, 2019)

Tabell 2 som följer åskådliggör preparaten som ingår i bägge antibiotikapanelerna som används i diagnostiken. Den beskriver preparaten, förkortningarna och SIR gränserna. Värdena för SIR gränserna är angivna i millimeter. En tablett har diametern 6 mm. Tabellen är uppgjord enligt EUCAST.

Tabell 2 Tabell över antibiotikapanelerna. Tabellen åskådliggör vilka antibiotikatabletter som ingår i KP och KL tablettpanelerna, antibiotikatabletternas namnförkortningar, samt SRI-gränserna för alla antibiotikatabletter.

Antibiotika	förkortning	S ≥	R <	I
KP				
Ampicillin	AMP 10	14	14	-
Amoxicillin- klavulansyra	AMC 30	19	19	-
Cefpodoxime	CPD 10	21	21	-
Piperacillin-Tazobactam	PTZ 36	20	20	-
Cefuroxime	CXM 30	19	19	-
Tobramycin	TOB 10	16	16	-
Ciprofloxacin	CIP 5	25	22	22-24
Gentamicin	GEN 10	17	17	-
KL				
Cefotaxime	CTX 5	20	17	17-19
Ceftriaxone	CRO 30	25	22	22-24
Imipenem	IPM 10	22	19	19-21
Trimetoprim-Sulfamethoxazole	SXT 25	14	11	11-13
Ceftazidime	CAZ 10	22	19	19-21
Meropenem	MEM 10	22	16	16-21

Tabell 3 Beskriver antibiotikum och grupptillhörighet. Tabellen åskådliggör vilka olika grupper av antibiotikum som de olika läkemedlen i både KP- och KL-tablettpanelen tillhör. Det är även utmärkt vilka av läkemedlen som hör till gruppen betalaktam-antibiotika. Tabell 3 Antibiotikum och grupptillhörighet.

Grupp	Antibiotikum
Aminoglykosider	Tobramycin, Gentamicin
Fluoroquinoloner	Ciprofloxacin
Karbapenemer*	Imipenem, meropenem
Cefalosporiner*	Cefpodoxime, Cefuroxime, Cefotaxime, Ceftriaxone, Ceftazidime
Penicilliner*	Ampicillin, Amoxicillin-Klavulansyra, Piperacillin-Tazobactam
Övriga	Trimetoprim-Sulfamethoxazol

*Dessa hör till gruppen betalaktam-antibiotika

4.3.3 Metoder för att påvisa resistens och resistensgener

På Vasa Centralsjukhus vid Fimlab Vasas mikrobiologiska laboratorium finns det en specifik undersökning för att påvisa förekomsten av resistent gramnegativa stavar som heter MDRSVi (Moniresistent gramnegativt sauvat, seulontaviljely, översatt Odling för screening av multiresistent gramnegativa stavar). I undersökningen MDRSVi undersöks resistens i form av karbapenemasproduktion, ESBL-laktamasproduktion, Plasmid-AmpC produktion och kolistinresistens, det vill säga plasmid-mcrproduktion. Undersökningen används främst för att undersöka om patienter är asymtomatiska bärare, men även som uppföljning av redan konstaterade infektioner med resistent bakterier och eventuell vidareutveckling av resistenser mot antibiotikum. (Vasa centralsjukhus kliniska mikrobiologi, 2019 ; Fimlab Vaasa Laboratorio-ohjekirja, 2019)

Selektiva medier används på prov som beställts som MDRSVi, man använder en CPSE-skål för att se om aktuella bakteriearter som *E. Coli* och *K. pneumoniae* över huvud taget växer och sedan använder man selektiva ESBL- och mSuperCARBA-skålar för att ta reda på om stammen som eventuellt växer har någon form av resistens. Bakterierna ska växa två dygn och det krävs att man kan urskilja kolonier på de selektiva skålarna, inte enbart en färgförändring. Om bara en liten mängd av till exempel *E. Coli* eller *K. pneumoniae* växer på CPSE skålen kan man göra nya renodlingar på ESBL och mSuperCarba för att se om stammen verkligen inte växer på skålarna eller om det bara fanns liten mängd provmaterial. Från eventuell utväxt görs artbestämning med MALDI-TOF och resistensbestämning (diskdiffusion) med antibiotikapaneler enligt art. Om det är klart att stammen är resistent gör man även D68C som används för att påvisa AmpC- och ESBL-produktion samt bestämning av MIC-värde ("minimum inhibitory concentration") med hjälp av dubbelsidiga E-test som är gjorda specifikt för diagnostik av ESBL positiva bakterier. "Minimum inhibitory concentration" avser den minsta möjliga koncentration av läkemedlet som stoppar bakterietillväxten. (Vasa centralsjukhus kliniska mikrobiologi, 2019)

D68C använd som differentieringsundersökning, den bygger på fenotypernas olika resistens mot Cefpodoxim och bakteriernas produktion av ESBL- och AmpC-enzym. D68C-tablettpanelen består av fyra tabletter, A (Cefpodoxim), B (Cefpodoxim + ESBL-inhibitor), C (Cefpodoxim + AmpC-inhibitor) och D (Cefpodoxim + ESBL- och AmpC-

inhibitorer). Undersökningen med D68C görs på samma vis som den vanliga resistensbestämningen, men avläsningen görs genom att mäta de olika tablettens zoner och jämföra dem sinsemellan. Beroende på zonernas storleksskillnad kan man räkna ut om stammen är ESBL- eller AmpC-positiv, det finns även stammar som är både ESBL- och AmpC-positiva. Det är viktigt att använda en ändamålsenlig tablettapplicering så att tabletterna placeras tillräckligt långt ifrån varandra på skålen så att zonerna blir rätt storlek. När man köper in D68C-tabletter medföljer tillgång till en uträkningstabell. Man använder tabellen som räknare för att få fram vilken resistensmekanism som förekommer hos stammen. (Vasa centralsjukhus kliniska mikrobiologi, 2019 ; Vasa centralsjukhus kliniska mikrobiologi, 2012 ; MAST Group u.å.)

Det finns fem olika utfall för undersökningen, att det växer en vildtyp av bakterien som inte uppvisar några resistensmekanismer, att det växer en ESBL-positiv stam av bakterien, att det växer en AmpC-positiv stam av bakterien, att det växer en både AmpC- och ESBL- positiv stam och slutligen att det växer en stam som potentiellt producerar karbapenemaser. (ibid)

Om stammen är en vildtyp är den känslig mot alla tabletter, som då har en zon som är större än 13 mm i diameter och skillnaden mellan zonernas storlekar varierar inte mera än 2 mm. Om stammen är ESBL-positiv är stammen bara känslig mot B och D tabletten, skillnaden i storlek mellan A och B tablettens zoner skall vara större än eller lika med 5mm jämfört med A och C tablettens zoner. Om stammen är AmpC-positiv är den bara känslig mot C och D tabletterna, skillnaden i storlek mellan C och D tablettens zoner jämfört med A och B tablettens zoner skall vara större än eller lika med 5 mm. Om stammen är både AmpC- och ESBL-positiv är den känslig och eller delvis känslig mot B, C och D tabletterna, det vill säga tabletterna som innehåller AmpC- och ESBL-inhibitorer. Skillnaden i storlek mellan D och A tablettens zoner skall vara större än eller lika med 5 mm. Även B och C tabletterna kan ha så stora zoner att de räknas som känsliga, men zonerna är oftast märkbart mindre än kring D tabletten. Om stammen producerar karbapenemaser är den inte känslig mot någon av tabletterna A, B, C och D och zonerna är då 8 mm eller mindre på alla tabletter. En tablett har diametern 6mm. (Vasa centralsjukhus kliniska mikrobiologi, 2019 ; Vasa centralsjukhus kliniska mikrobiologi, 2012 ; MAST Group, u.å.)

Tabell 4 redogör för de olika utfallen för undersökningen som görs med tablettpanelen D68C. Måtten är inte tagna från riktiga fall, utan fiktiva och används bara för att åskådliggöra metoden. Tabellen är uppgjord enligt anvisningar från tillverkaren och användningsanvisningar från laboratoriet på Vasa Centralsjukhus, Fimlab Vasa Klinisk mikrobiologi. Tabell 4 Tabell över undersökningen med tablettpanelen D68C.

Tabletterna i panelen D68C	A	B	C	D	Resultat
Zonernas storlek i millimeter	20	21	22	20	Vildtyp, ingen resistens
	8	21	9	23	ESBL enzymproduktion
	8	9	21	23	AmpC enzymproduktion
	9	17	16	20	AmpC+ESBL enzymproduktion
	7	7	7	7	Karbapenemas produktion

En annan metod för att påvisa resistens är mätningen av MIC-värde med hjälp av E-testremsor. På Vasa Centralsjukhus används E-test från Biomerieux. E-testen som används är så kallade dubbel E-test. Testremsorna har en gradient av antibiotika som är utmärkt med mängd i mikrogram/ml på ena halvan och en motsvarande utmärkt gradient av antibiotika med en tillsats av enzyminhibitorer på andra halvan. E-test är en enkel och effektiv metod som används för att identifiera resistenta mikroorganismer. De påvisar trender i antibiotikaresistens och utvecklingen av resistensmekanismer i kliniskt relevanta bakterier. De två E-test som används för diagnostiken av ESBL-positiv *K. pneumoniae* är TZ/TZL (Ceftazidime/Ceftazidime och klavulansyra) och CT/CTL (Cefotaxime/cefotaxim och klavulansyra). Om dessa remsor ger oklara resultat kan man även använda PM/PML (Cefepime/cefepime+klavulansyra). E-testen vid ESBL-diagnostik används specifikt för att påvisa förekomsten av ESBL-enzym vars verkan kan inhiberas med klavulansyra. (Biomerieux, 2020 ; Vasa centralsjukhus kliniska mikrobiologi, 2019 ;)

Amplex Superbug CRE är en metod som används för att snabbt få reda på exakt vilken resistensen bakterien har förvärvat. Man använder sig av en Genie II apparat från Optagene/Triolab och tillhörande Easyplex SuperBug CRE test-material från Amplex/Triolab. Metoden är baserad på isothermal amplifiering som möjliggör detektionen av specifika mål-nukleinsyrasekvenser i realtid med hjälp av kontinuerlig mätning av fluorescens. (Easyplex, u.å. ; Easyplex, u.å)

Metoden fungerar snabbt och smidigt utan att behöva upprepade cykler av upphettning och kopiering som till exempel i PCR-metod, utan det räcker med en amplifikationsreaktion

som görs i med bufferten i testkittet och endast kräver två minuter i ett värmeblock. Metoden skiljer sig från PCR på så vis att man inte hettar upp och smälter isär DNA dubbelhelixen, utan man använder sig av speciella DNA-polymeraser som till exempel Bst och Phi29 som kan tränga in i DNAt och påbörja kopieringen av målsekvensen utan att man hettar upp och separerar DNAt på förhand. Metoden är mycket mera tidseffektiv, man kan få provsvar på så kort tid som 15 minuter, jämfört med PCR metod som i medeltal kräver minst en timmes tid. (Eazyplex, u.å. ; Eazyplex, u.å ; ThermoFisher, u.å)

Metoden kan användas på prover tagna i E-swab provrör eller på material från odlade kolonier, det är viktigt att inte ta för stor mängd provmaterial oavsett formen, det stör analysen. Resistens generna som metoden kan påvisa är KPC-2 – KPC-15, NDM1 - NDM7, OXA-48, -162, -204 och -244, VIM-1 – VIM-37 (Ej VIM-7), CTX-M1 gruppen, CTX-M9 gruppen samt OXA-181. Som i Tabell 1 är CPE-generna markerade med blått och ESBL-generna markerade med grönt. Alla olika generna visas som olikfärgade punkter på apparatens skärm och den som blir positiv, om någon sådan förekommer, dras ut som en graf. (Eazyplex, u.å. ; Eazyplex, u.å)

4.4 Behandling

När det kommer till att välja behandling för *K. pneumoniae*-infektioner och infektioner i allmänhet är det viktigt att beakta vilken kroppsdel som är infekterad och hur allvarlig infektionen är. Kroppsdelen spelar roll vid val av typ an behandling som ges och administrationssätt, till exempel salvor och ögondroppar som lokalbehandling, orala tabletter eller intravenösa infusioner. I vissa fall används även olika sorters antibiotikum för olika kroppsdelar, till exempel kan olika antibiotikum lämpas väl för ögon- eller öroninflammation medan man skulle välja någon annan antibiotika för att behandla en urinvägsinfektion eller bakterieemi. (Gupta, A., Ampofo, K., Rubenstein, D. *et al*, 2003)

4.4.1 Behandling av icke-resistenta stammar av *K. pneumoniae*

Behandlingen av icke-resistenta stammar av *K. pneumoniae* bör följa allmänna riktlinjer för antibiotikabehandling och resistensbestämning görs för att säkerställa effektiv behandling. Vanligen behandlas *K. pneumoniae* med cefalosporiner, penicilliner, karbapenemer eller

monobaktamer. Beroende på var infektionsområdet är beläget väljs olika läkemedel och administrationssätt. För allvarliga infektioner eller för patienter som är penicillinallergiker används Aztreonam, som är ett läkemedel särskilt utvecklad för behandlingen av infektioner med gramnegativa bakterier. (Ashurst J. V., Dawson A., 2021, THL, 2020)

4.4.2 Behandling av resistenta stammar av *K. pneumoniae*

För infektioner som orsakas av gramnegativa stavar, som *K. pneumoniae*, har olika typer av betalaktam-antibiotikum länge varit standardbehandling, exempel på betalaktam-antibiotikum är cefalosporiner, penicilliner, karbapenemer och monobaktamer. Det är på grund av detta som utvecklingen av resistens mot dessa antibiotikum är väldigt oroväckande. (THL, 2020)

När det kommer till att välja behandling för en resistent stam av *K. pneumoniae* är det viktigt att beakta vilken typ av enzymer bakterien producerar utöver vilken kroppsdel som är infekterad och hur allvarlig infektionen är. Vid behandling av resistenta stammar är valet av effektiva antibiotikum för behandling väldigt viktigt. Resistensbedömning på ett mikrobiologiskt laboratorium bör utföras. (CDC, 2010 ; Gupta, A., Ampofo, K., Rubenstein, D. *et al*, 2003)

När ett lämpligt läkemedel för behandling har valts ut är det viktigt att patienten tar läkemedlet exakt som det har ordinerats och inte avslutar antibiotikabehandlingen för tidigt. Kuren skall tas till slut även om symptomen upphör. Detta är viktigt på grund av att en del av bakterierna kan överleva och det blir risk för reinfektion. Om en del av bakterierna överlever kan det även utveckla resistens mot den antibiotika som användes om inte kuren tas till slut. (CDC, 2010 ; Gupta, A., Ampofo, K., Rubenstein, D. *et al*, 2003)

Det finns fortfarande antibiotikum som är effektiva mot alla infektioner som orsakas av ESBL-positiv *K. pneumoniae*. ESBL-producerande stammar är fortfarande känsliga mot karbapenemer och enzymets effekt inhiberas av klavulansyra. Infektioner som orsakas av CPE *K. pneumoniae* är svårare att behandla och det krävs ofta en kombination av olika antibiotikum. CPE *K. pneumoniae* med KPC-karbapenemas är till exempel ofta känslig mot kolistin och relativt ofta känslig mot tigecyklin och eller gentamycin. Även polymyxin B kan vara en effektiv behandling. Kolistin är ett av läkemedlen som tas i bruk vid väldigt allvarliga infektioner och har länge varit en sista livlina, men bakterier med kolistinresistens har

konstaterats på flera håll i världen och dessa infektioner går inte att behandla med antibiotika. (THL, 2020 ; THL, 2020 ; WHO, 2020 ; Khadija Mohamed Ahmad et al, 2019 ; Piperaki, E. T., 2017)

5 Etiska överväganden

Vetenskaplig forskning kan enbart vara etiskt godtagbar och tillförlitlig och framställa trovärdiga resultat om forskningen bedrivs med god vetenskaplig praxis. De centrala för god vetenskaplig praxis med tanke på forskningsetik är att man i forskningen iakttar hederlighet, att man är omsorgsfull och noggrann i både forskning, dokumentering, presentationen av resultaten och bedömningen av undersökningsresultaten och undersökningens tillförlitlighet. Forskningen bör planeras och genomförs enligt planen. Man bör rapportera framstegen och sina insamlade data. Allt bör lagras så att kraven på vetenskapliga fakta uppfylls.

I forskningen bör man använda dataansaffnings-, undersöknings- och bedömningsmetoder som uppfyller kriterierna för vetenskaplig forskning och som är etiskt hållbara. I sin egen forskning och när des resultat publiceras bör man ta hänsyn till andra forskares arbete och resultat. Man ska hänvisa till deras publikationer på rätt sätt så att deras arbete respekteras och deras resultat får det värde och den betydelse som de har rätt till.

Bakgrund för de etiska övervägandena enligt information från Forskningsetiska Delegationen, TENK.

Jag har hållit dessa kriterier och värderingar i åtanke under hela processen av informationssökning och medan jag skrivit min studie. I och med att jag har gjort en litteraturstudie har jag samlat in och sammanställt andras material. Jag har visat forskarnas arbete och resultat hänsyn genom att hänvisa till deras artiklar och publikationer på ett ändamålsenligt sätt och genom att inte plagiera, utan referera deras resultat och arbete. Jag har bara använt mig av källor som är tillgängliga gratis i sin helhet.

6 Kritisk granskning

Arbetet är av relevans på grund av den växande resistensen hos *Klebsiella pneumoniae* och behovet av utveckling av nya läkemedel. WHO (2019) har listat antibiotikaresistens som ett av de tio största hoten mot mänskligheten och nämner bakterien *K. pneumoniae*, som alltså är en del av familjen Enterobacteriaceae, på sin lista "Global Priority List of Antibiotic-Resistant Bacteria to Guide Research, Discovery, and Development of New Antibiotics" (2017).

Resistenta bakterier har blivit en folkhälsorisk på ett globalt plan och insatser för att begränsa och bekämpa resistensutvecklingen och spridningen av resistenta bakterier är viktiga att vidta. Det är även viktigt att sprida information om de resistenta bakterierna och de risker som de utgör för folkhälsan.

Det senaste nya antibiotikaklassen upptäcktes år 1987 och sedan dess har området inte fått några nya innovationer. Speciellt problematiskt är att det finns så få effektiva läkemedel för behandlingen av gram-negativa bakterier, där ibland *K. pneumoniae*. Den bristfälliga utvecklingen av nya antibiotikum leder till att problemet med antibiotikaresistenta bakterier inte går att lösa med läkemedel, utan måste hanteras med hjälp av prevention och alternativa behandlingsformer. Det är då värdefullt att sprida information om prevention och vilka risker resistenta bakterier medför.

Min studie beskriver ingående *K. pneumoniae* som patogen, dess orsakade infektioner, resistensmekanismer samt diagnostik och behandling och kan bidra i form av ett informationspaket som ger en bra helhetsbild av en kliniskt relevant humanpatogen. Mera forskning i ämnet behövs, särskilt angående nya resistensgener och resistensutvecklingen och även framtagandet av nya läkemedel för att bekämpa bakterien. Ett aktuellt och intressant ämne för fortsatt forskning kunde vara prevalensen av *K. pneumoniae* infektioner hos Covid-19 patienter som vårdas i respirator.

Metoden jag har använt var den mest lämpade för mitt ändamål, det vill säga att arbetet skulle samla information till en helhetlig översikt av mitt utvalda ämne. Det kunde ha varit fördelaktigt att göra en innehållsanalys och en mera systematisk litteraturstudie, men jag valde att inte göra det på grund av arbetets omfattning och det stora antalet olika källor

jag har använt mig av. Det skulle ha blivit för stor arbetsmängd att för detta ändamål lägga sådan vikt vid metoden.

Jag anser att jag hade klara och tydliga formuleringar för syftet med studien och min forskningsfråga. Jag anser också att jag i mitt arbete har uppnått målet för min forskningsfråga "Hur beskriver tidigare litteratur och forskning patogenen *K. pneumoniae*, dess orsakade infektioner, resistensmekanismer samt diagnostik och behandling?" och åstadkommit det som jag gav som syfte för studien, det vill säga att genom en litteraturstudie få en översikt av *K. pneumoniae* som patogen, de olika typerna av infektioner patogenen orsakar samt diagnostiken, behandlingen och patogenens resistensmekanismer. Litteraturen jag valde ut gav svar på min fråga och jag sammanställde informationen till de heltäckande rubrikerna som arbetet består av.

Jag formulerade i metodavsnittet mina urvalskriterier för litteraturen och vilka litteratursökningsmetoder jag använde mig av. De källor som valdes ut är relevanta och delvis kvalitetsbedömda och består till stor del av publicerade artiklar i tidskrifter inom området, delvis läroböcker, information från officiella statliga och internationella nätsidor och också de diagnostiseringsmanualer som används i vårdpraxis. Källorna är alltså omsorgsfullt utvalda med tanke på att informationen som de bidrar med skall vara tillförlitlig. Jag har personligen ingen agenda eller hypotes som jag har valt att stöda och har därför inte valt information utgående från någon särskild synvinkel, utan objektivt valt ut relevant information för att ge svar på min forskningsfråga och uppfylla mitt syfte. Samma resultat kan sannolikt uppnås på nytt med hjälp av de söktermer jag använt mig av och listat i metodavsnittet. Mängden information som finns om ämnet är väldigt omfattande, och mina källor är bara ett axplock som innehåller information som är relevant för just min forskningsfråga, med andra formuleringar kan andra källor antagligen komma fram.

Allt ovan i den kritiska granskningen tas upp med en utgångspunkt i metodlitteraturen av Forsberg & Wengström, (2008) och Bell (1993).

Källförteckning

Ashurst J. V., Dawson A. [Updated 2021] *Klebsiella Pneumonia*. StatPearls, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. [Online]

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519004/>

[Hämtad 01.04.2021]

ASRS, American Society of Retina Specialists, Endophthalmitis (2016) [Online]

<https://www.asrs.org/patients/retinal-diseases/29/endophthalmitis>

[Hämtad 01.09.2021]

Bajpai, T., Pandey, M., Varma, M., & Bhatambare, G. S. (2017). Prevalence of TEM, SHV, and CTX-M Beta-Lactamase genes in the urinary isolates of a tertiary care hospital. *Avicenna journal of medicine*, 7(1), 12–16. [Online]

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5255976/>

[Hämtad 01.09.2021]

Bell, J. (1993). *Introduktion till forskningsmetodik*. Studentlitteratur.

Biomerieux, ETEST[®] for Antimicrobial Resistance Detection (ARD) (2020) [Online]

<https://www.biomerieux-diagnostics.com/etestr-antimicrobial-resistance-detection-ard#ESBL%20Resistance%20Detection>

[Hämtad 01.06.2021]

Brown B. D., Hood Watson K. L. Cellulitis. [Updated 2021 Aug 11]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. [Online]

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK549770/>

[Hämtad 01.08.2021]

Calfee D. P. (2017). Recent advances in the understanding and management of *Klebsiella pneumoniae*. *F1000Research*, 6, 1760. [Online]

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5621103/>

[Hämtad 01.09.2021]

Caneiras, C., Lito, L., Melo-Cristino, J., & Duarte, A. (2019). Community- and Hospital-Acquired *Klebsiella pneumoniae* Urinary Tract Infections in Portugal: Virulence and Antibiotic Resistance. *Microorganisms*, 7(5), 138 [Online]

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6560439/>

[Hämtad 01.09.2021]

Carlson, K., Linder, C. H., Flärdh, K., Bertilsson, S., Lundgren, M. & Svärd, S. G. (2017). *Introduktion till mikrobiologi: Med inriktning mot naturvetare och farmaceuter* (Tredje upplagan). Studentlitteratur.

CDC, Centers for Disease Control and Prevention, Bacterial Meningitis (2021) [Online]

<https://www.cdc.gov/meningitis/bacterial.html>

[Hämtad 01.09.2021]

CDC, Centers for Disease Control and Prevention, Biggest Threats and Data, 2019 AR Threats report. (2019) [Online]

<https://www.cdc.gov/drugresistance/biggest-threats.html>

[Hämtad 01.09.2021]

CDC, Centers for Disease Control and Prevention, Healthcare-associated infections, Klebsiella pneumoniae in healthcare settings (2010) [Online]

<https://www.cdc.gov/hai/organisms/klebsiella/klebsiella.html>

[Hämtad 01.09.2021]

Cristea, O. M., Avrănescu, C. S., Bălăşoiu, M., Popescu, F. D., Popescu, F., & Amzoiu, M. O. (2017). Urinary tract infection with Klebsiella pneumoniae in Patients with Chronic Kidney Disease. *Current health sciences journal*, 43(2), 137–148. [Online]

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6284181/>

[Hämtad 01.09.2021]

Degré, M., Holmer, L. & Steen, M. (2011). *Mikrobiologi* (1. uppl.). Studentlitteratur.

Eazyplex, eazyplex SuperBug CRE (u.å.) [Online]

<https://www.eazyplex.com/en-gb/newpage87a11e10>

[Hämtad 01.08.2021]

Eazyplex, tillverkarens flyer (u.å.) [Online]

https://cdn.website-editor.net/43be3c3dea8e4e1ebcf8596732852a5b/files/uploaded/eazyplexSuperBugCRE_engl0319.pdf

[Hämtad 01.08.2021]

EUCAST, Clinical Breakpoints – breakpoints and guidance (2021) [Online]

https://www.eucast.org/clinical_breakpoints/

[Hämtad 01.09.2021]

EUCAST, New definitions of S, I and R from 2019 (2019) [Online]

<https://www.eucast.org/newsiandr/>

[Hämtad 01.09.2021]

Fimlab Vaasa

Laboratorioohjekirja, Moniresistentit gramnegatiiviset sauvat, seulontaviljely 10048, -MDRSVi (2019). [Online]

<http://www.vshp.fi/medserv/klkemi/fi/ohjekirja/10048.htm>

[Hämtad 01.07.2021]

Forsberg, C. & Wengström, Y. (2008) *Att göra en litteraturstudie: Värdering, analys och presentation av omvårdnadsforskning*. (2. [uppdaterade] utg.). Natur och Kultur.

Forskningsetiska Delegationen, TENK, God vetenskaplig praxis, GVP (u.å.) [Online]

<https://tenk.fi/sv/forskningsfusk/god-vetenskaplig-praxis-gvp>

[Hämtad 01.04.2021]

Forskningsetiska Delegationen, TENK, Etikprovning inom humanvetenskaperna (u.å.) [Online]
<https://tenk.fi/sv/etikprovning/etikprovning-inom-humanvetenskaperna>
 [Hämtad 01.04.2021]

Ghiam, B. K., Israelsen, P., Wang, A., Grob, S., & Esfahani, M. R. (2019). Klebsiella pneumoniae endogenous endophthalmitis presenting as orbital cellulitis. *GMS ophthalmology cases*, 9, Doc30. [Online]
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6734497/>
 [Hämtad 01.09.2021]

Girometti, N., Lewis, R. E., Giannella, M., Ambretti, S., Bartoletti, M., Tedeschi, S., Tumietto, F., Cristini, F., Trapani, F., Gaibani, P., & Viale, P. (2014). Klebsiella pneumoniae bloodstream infection: epidemiology and impact of inappropriate empirical therapy. *Medicine*, 93(17), 298–309. [Online]
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4602416/>
 [Hämtad 01.08.2021]

Gupta, A., Ampofo, K., Rubenstein, D. *et al.* Extended Spectrum β Lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* Infections: a Review of the Literature. *J Perinatol* **23**, 439–443 (2003) [Online]
<https://www.nature.com/articles/7210973>
 [Hämtad 01.04.2021]

Hersi K, Gonzalez FJ, Kondamudi NP. Meningitis. [Updated 2021 Aug 11]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. [Online]
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459360/>
 [Hämtad 01.09.2021]

Huerta L.E., Rice T.W. (2019) Pathologic Difference between Sepsis and Bloodstream Infections, *The Journal of Applied Laboratory Medicine*, Volume 3, Issue 4, Pages 654–663. [Online]
<https://academic.oup.com/jalm/article/3/4/654/5603104>
 [Hämtad 01.08.2021]

Huynh B.T., Passet V., Rakotondrasoa A., Diallo T., Kerleguer A., Hennart M., De Lauzanne A., Herindrainy, P., Seck A., Bercion, R., Borand, L., Pardos de la Gandara M., Delarocque-Astagneau E., Guillemot D., Vray M., Garin B., Collard J. M., Rodrigues C., & Brisse S. (2020) Klebsiella pneumoniae carriage in low-income countries: antimicrobial resistance, genomic diversity and risk factors. *Taylor and Francis Online, Gut Microbes*, Volume 11, 2020, issue 5, Pages 1287-1299. [Online]
<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/19490976.2020.1748257>
 [Hämtad 01.09.2021]

Jun JB. (2018) Klebsiella pneumoniae Liver Abscess. *Infection & Chemotherapy*. (3):210-218. [Online]
<https://icjournal.org/DOIx.php?id=10.3947/ic.2018.50.3.210>
 [Hämtad 01.09.2021]

Kazemiana, H., Heidari, H., Ghanavati, R., Ghafourian, S., Yazdani, F., Sadeghifard, N., Vala dbeigi, H., Maleki, A., Pakzad, I. (2019) Phenotypic and Genotypic Characterization of ESBL-, AmpC-, and Carbapenemase-Producing *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* Isolates. *Medical Principles and Practise* 2019;28:547–551. [Online]

<https://www.karger.com/Article/Pdf/500311>

[Hämtad 01.08.2021]

Khadija Mohamed Ahmad, Almahdi Ahmed Mohamed Alamen, Shamsi Abdullah Mohamd Saad Shamsi, Abdelkader A. Elzen (2019) Emergence of AmpC β -Lactamase- and Metallo- β -Lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* in Sebha, Libya. *Infectious Diseases and Microbiology, Medical Journal of Islamic World Academy of Sciences*, 2019;27(1): 9-16. [Online]

https://iag.journalagent.com/ias/pdfs/IAS_27_1_9_16.pdf

[Hämtad 01.09.2021]

Lääkärilehti, Antibioottiresistenssin kova hinta: 33 000 kuolemaa Euroopassa joka vuosi (2018) [Online]

<https://www.laakarilehti.fi/tieteessa/uutiset/antibioottiresistenssin-kova-hinta-33-000-kuolemaa-euroopassa-joka-vuosi/?public=92c6b2c51f3030136eafb8ec61f5a622>

[Hämtad 01.09.2021]

Lääkärilehti, ESBL:ää tuottavien suolistobakteerien oireeton kantajuus Etelä-Suomessa (2018) [Online]

<https://www.laakarilehti.fi/tieteessa/alkuperaistutkimukset/esbl-aa-tuottavien-suolistobakteerien-oireeton-kantajuus-etela-suomessa/>

[Hämtad 01.09.2021]

MAST Group, Antibiotic Resistance Detection Sets (2021) [Online]

<https://mast-group.com/uk/products/amr/antibiotic-resistance-detection-sets/>

[Hämtad 01.07.2021]

MASTDISC™ ID AmpC and Extended spectrum Beta-Lactamase (ESBL) Detection Discs (u.å.). Bpackssedel från tillverkaren.

Munita, J. M., Arias, C. A. (2021) Mechanisms of Antibiotic Resistance, *ASM Journals, Microbiology Spectrum*, Vol 4, No2. [Online]

<https://journals.asm.org/doi/full/10.1128/microbiolspec.VMBF-0016-2015>

[Hämtad 01.09.2021]

NICD, *Klebsiella pneumoniae* (2020) [Online]

<https://www.nicd.ac.za/diseases-a-z-index/klebsiella-pneumoniae/>

[Hämtad 01.04.2021]

NIH, National Center for Advancing Translational Sciences, GARD, *Klebsiella* infection (2018) [Online]

<https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/10085/klebsiella-infection>

[Hämtad 01.08.2021]

NIH, National Center for Advancing Translational Sciences, GARD, Necrotizing Fasciitis (2016) [Online]

https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/6454/necrotizing-fasciitis#ref_11222

[Hämtad 01.08.2021]

Palmeiro, J. K., de Souza, R. F., Schörner, M. A., Passarelli-Araujo, H., Grazziotin, A. L., Vidal, N. M., Venancio, T. M., & Dalla-Costa, L. M. (2019). Molecular Epidemiology of Multidrug-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Isolates in a Brazilian Tertiary Hospital. *Frontiers in microbiology*, 10, 1669. [Online]

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6664048/>

[Hämtad 01.09.2021]

Peterson J. W. (1996) Bacterial Pathogenesis. In: Baron S, editor. *Medical Microbiology*. 4th edition. Galveston (TX): University of Texas Medical Branch at Galveston. Chapter 7. [Online]

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK8526/>

[Hämtad 01.09.2021]

Piperaki, E. T., Syrogiannopoulos, G. A., Tzouveleki, L. S., Daikos, G. L. (2017) *Klebsiella pneumoniae*: Virulence, Biofilm and Antimicrobial Resistance, *The Pediatric Infectious Disease Journal*: October 2017 - Volume 36 - Issue 10 - p 1002-1005 [Online]

https://journals.lww.com/pidj/Fulltext/2017/10000/Klebsiella_pneumoniae_Virulence,_Biofilm_and.22.aspx

[Hämtad 01.09.2021]

Rahim, G.R., Gupta, P., Maheshwari M.P.

(2019) Monomicrobial *Klebsiella pneumoniae* necrotizing fasciitis: an emerging life-threatening entity. *Clinical Microbiology and Infection* 25, 316-323 [Online]

<https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S1198743X18304208?token=BC35081630051E140900789B376B6F26E464888E333EF7C43E52889D1C938740B0AD56E6AD8AB554506B46C0E7A60825&originRegion=eu-west-1&originCreation=20210902152734>

[Hämtad 01.09.2021]

ReAct, Understand – How did we end up here? Few antibiotics under development (u.å.) [Online]

<https://www.reactgroup.org/toolbox/understand/how-did-we-end-up-here/few-antibiotics-under-development/>

[Hämtad 23.10.2021]

Svenska Akademiens ordböcker (2021) [Online]

<https://svenska.se/>

[Hämtad 01.05.2021]

ThermoFisher, The Long and Short of Isothermal Amplification (u.å.) [Online]

<https://www.thermofisher.com/fi/en/home/brands/thermo-scientific/molecular-biology/molecular-biology-learning-center/molecular-biology-resource-library/spotlight-articles/isothermal-amplification.html>

[Hämtad 01.08.2021]

THL, AmpC (2020) [Online]

<https://thl.fi/sv/web/infektionssjukdomar-och-vaccinationer/sjukdomar-och-bekampning/sjukdomar-och-sjukdomsalstrare-a-o/ampc>

[Hämtad 01.09.2021]

THL, Antibiotikaresistens (2020) [Online]

<https://thl.fi/sv/web/infektionssjukdomar-och-vaccinationer/sjukdomar-och-bekampning/antibiotikaresistens>

[Hämtad 01.04.2021]

THL, ESBL (2020) [Online]

<https://thl.fi/sv/web/infektionssjukdomar-och-vaccinationer/sjukdomar-och-bekampning/sjukdomar-och-sjukdomsalstrare-a-o/esbl>

[Hämtad 01.04.2021]

THL, Karbapenemasresistens (2020) [Online]

<https://thl.fi/sv/web/infektionssjukdomar-och-vaccinationer/sjukdomar-och-bekampning/sjukdomar-och-sjukdomsalstrare-a-o/cpe/mer-information-om-karbapenemresistens>

[Hämtad 01.04.2021]

THL, Uppföljning av antimikrobiell resistens (2020) [Online]

<https://thl.fi/sv/web/infektionssjukdomar-och-vaccinationer/uppfoljningssystem-och-register/uppfoljning-av-antimikrobiell-resistens>

[Hämtad 01.09.2021]

Ur Rahman, S., Ali, T., Ali, I., Khan, N.A., Han, B., Gao, J. (2018) The Growing Genetic and Functional Diversity of Extended Spectrum Beta-Lactamases. *BioMed Research International*, vol 2018, 9519718, 14 pages, 2018. [Online]

<https://www.hindawi.com/journals/bmri/2018/9519718/>

[Hämtad 01.09.2021]

Vasa centralsjukhus kliniska mikrobiologi,

TESTIOHJE: SuperBug CRE pesäkkeestä tai tikkunäytteestä (2019). Skriftligt material från laboratoriet.

Vasa centralsjukhus kliniska mikrobiologi,

TUTKIMUSOHJE: Moniresistentit gramnegatiiviset sauvat, seulontaviljely 10048, MDRSVi (2019). Skriftligt material från laboratoriet.

Vasa centralsjukhus kliniska mikrobiologi, TESTIOHJE AmpC/ESBL-

Kiekkotunnistustesti (MAST Group) (2012). Skriftligt material från laboratoriet.

Viscoli C. (2016). Bloodstream Infections: The peak of the iceberg. *Virulence*, 7(3), 248–251. [Online]

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4871637/>

[Hämtad 01.08.2021]

WHO, Antimicrobial resistance (2020) [Online]
<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>
[Hämtad 01.04.2021]

WHO, Antibiotic resistance (2020) [Online]
<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antibiotic-resistance>
[Hämtad 01.04.2021]

WHO, Ten threats to humanity (2019) [Online]
<https://www.who.int/news-room/spotlight/ten-threats-to-global-health-in-2019>
[Hämtad 01.04.2021]

WHO, WHO publishes list of bacteria for which bacteria are urgently needed (2017)
[Online]
<https://www.who.int/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>
[Hämtad 01.08.2021]