

Litteraturgjennomgang og vurdering av mulige strategier ved bruk av selektive kromogene medier for screening for bærerskap av multiresistente (ESBL-holdige) Gram-negative stavbakterier

Bakgrunn

Multiresistens hos Gram-negative stavbakterier øker både internasjonalt og nasjonalt.¹⁻³ Spesielt bekymringsfullt er spredningen av Gram-negative bakterier med ekstendert-spektrum β -laktamaser (ESBL). I hovedsak omhandler dette tre grupper β -laktamaser; ESBL_A (klassiske ekstendert-spektrum β -laktamaser), ESBL_{M-C} (plasmidmediert AmpC) og ESBL_{CARBA} (karbapenemaser).^{4,5} Hver gruppe består av flere forskjellige β -laktamaser og varianter. ESBL_A-gruppen domineres av CTX-M β -laktamaser, mens andre som TEM- og SHV-varianter, VEB, GES og PER er mindre utbredt. ESBL_{M-C}-gruppen domineres i hovedsak av CMY og DHA, mens ESBL_{CARBA}-gruppen deles inn i tre subgrupper; ESBL_{CARBA-A} (f.eks. KPC), ESBL_{CARBA-B} (f. eks. VIM, NDM og IMP) og ESBL_{CARBA-D} (f. eks. OXA-48, OXA-23, OXA-24/-40 og OXA-58). Hovedforskjellen mellom ESBL_A/ESBL_{M-C} og ESBL_{CARBA} er at ESBL_{CARBA} β -laktamaser har aktivitet mot karbapenemer. Felles for alle de overnevnte ESBL-gruppene er at genene som koder for dem sitter på mobile genetiske elementer (f.eks. plasmider) som kan spres mellom bakterier av samme species, men også mellom forskjellige species. Dette gjør spredningen av ESBL-kodende gener svært effektiv.

Epidemiologi ESBL_A/ESBL_{M-C}: Globalt har andelen av ESBL_A-holdige Enterobacteriaceae nådd endemiske nivå i flere land og verdensdeler.^{1,3,6-8} I Norge øker også andelen ESBL_A-holdige bakterier blant kliniske isolater, og henholdsvis 5,8 % og 3,9 % av *Escherichia coli* og *Klebsiella pneumoniae* i blodkultur var ESBL_A-positive i 2014.² Spredningen av ESBL_{M-C} er mindre utbredt, og analysering av NORM-materialer fra 2010-2012 viste at andelen av ESBL_{M-C} blant ESBL_A-negative *E. coli* og *K. pneumoniae* isolater med nedsatt følsomhet for cefotaksim og/eller ceftazidim var svært lav.⁹ Data på tarmbærerskap av ESBL_A/ESBL_{M-C}-holdige Enterobacteriaceae blant normalpopulasjonen i Norge er mangelfull og studier på selekterte grupper viser stor forskjell i bærerskapsraten.^{10,11} En bærerskapsrate på henholdsvis 2,6 % og 0,3 % av ESBL_A-holdige og ESBL_{M-C}-holdige *E. coli*/*K. pneumoniae* er vist hos gravide kvinner,¹⁰ mens en bærerskapsrate av ESBL_A-holdige Enterobacteriaceae på hele 15,8 % er vist hos pasienter med gastroenteritt.¹¹

Epidemiologi ESBL_{CARBA}: Særlig bekymringsfullt er den globale spredningen av ESBL_{CARBA}-holdige Gram-negative bakterier da disse ofte er multiresistente og behandlingsalternativene begrenset.^{12,13} I forhold til ESBL_A og ESBL_{M-C} er diversiteten av ESBL_{CARBA}-gener som spres større. Flere studier viser at noen varianter dominerer i spesifikke land/regioner, men epidemiologien endres kontinuerlig.¹⁴ De hyppigst forekommende ESBL_{CARBA} hos Enterobacteriaceae er i hovedsak ESBL_{CARBA-A} (KPC), ESBL_{CARBA-B} (NDM og VIM) samt ESBL_{CARBA-D} (OXA-48 varianter). Epidemiologiske data fra flere europeiske land tyder nå på en økning av spesielt OXA-48 varianter blant Enterobacteriaceae.¹⁵⁻¹⁸ I noen land og regioner har nivået av ESBL_{CARBA}-holdige Gram-negative bakterier nådd endemiske nivå.^{14,15} I Norge og Norden er foreløpig antallet identifiserte ESBL_{CARBA}-isolater begrenset, men det er en økende trend i antall identifiserte isolater.^{2,19-21} Foreløpig er innenlandssmitte begrenset og de fleste tilfeller er relatert til import.²

Screening for ESBL-bærerskap: For å hindre spredning av ESBL-holdige Gram-negative bakterier i Norge anbefaler Folkehelseinstituttet (FHI) screening av utvalgte pasientgrupper i forbindelse med innleggelse/opphold på sykehus eller andre institusjoner.^{22,23} I forhold til smittevernmessige tiltak differensieres det i FHI sin anbefaling mellom bærerskap av ESBL_A/ESBL_{M-C}-holdige og ESBL_{CARBA}-holdige Gram-negative bakterier. ESBL-holdige Gram-negative bakterier omfatter to hovedgrupper:

Enterobacteriaceae, f. eks. *E. coli* og *K. pneumoniae*, og ikke-fermenterende Gram-negative bakterier som f. eks. *Acinetobacter baumannii* og *Pseudomonas aeruginosa*. Rektalpensel (fæces) er anbefalt prøvemateriale, men i noen tilfeller kan også andre prøvelokalisasjoner/-materialer (f. eks. urin, sår og luftveier) være relevante.^{22, 23}

Metoder: ESBL-screening kan gjennomføres ved hjelp av dyrknings- eller DNA-baserte metoder. Den mest brukte metoden for ESBL-screening, i Norge og internasjonalt, er direkte utsæd av prøvemateriale på selektive kromogene medier og påfølgende inkubasjon i 18-24 (48) timer. Dyrkningsbasert screening omtales mer detaljert i neste avsnitt.

DNA-basert (f. eks. PCR) screening direkte fra prøvemateriale har både fordeler og ulemper sammenlignet med dyrkningsbaserte metoder. Den viktigste fordel er muligheten for raskere svar, gjerne få timer etter at prøven er tatt. En viktig begrensning er at man kun finner det man leter etter. Tatt den komplekse og dynamiske molekylære ESBL-epidemiologien i betraktning, er det ikke mulig å screene for alle mulige ESBL-varianter, og man vil måtte gjøre avveininger med hensyn til hvilke ESBL-varianter man ønsker å screene for. Det finnes flere aktører på markedet som tilbyr paneler med DNA-basert screening for de mest utbredte gruppene eller variantene av ESBL_A (f. eks. CTX-M gruppe 1 og 9), ESBL_{M-C} (f. eks. CMY og DHA) og ESBL_{CARBA} (f. eks. KPC, VIM, IMP, NDM og OXA-48).

Det vil være opp til de ulike laboratoriene å vurdere hvilke screeningmetoder som er mest hensiktsmessige ut fra tilgjengelige ressurser, og for noen vil det ut fra smittevernmessige vurderinger finnes hensiktsmessig å skille mellom ESBL_A⁻, ESBL_{M-C}⁻ og ESBL_{CARBA}-holdige Gram-negative bakterier med tanke på metodevalg.

Selektive kromogene medier – en litteraturgjennomgang

Selektive kromogene medier er tilsatt antibiotika for seleksjon, og kromogene substanser for species-identifisering. Arbeidsgruppen for antibiotikaspørsmål (AFA) og Nasjonal kompetansetjeneste for påvisning av antibiotikaresistens (K-res) har sammen gått gjennom eksisterende litteratur angående evalueringer av kromogene medier for deteksjon av ESBL-holdige Gram-negative bakterier. Basert på dette vil vi her gi anbefalinger, og belyse utfordringer og begrensninger ved bruk av kromogene medier. Oversikt over studier som har evaluert kromogene medier på screeningprøver eller kliniske prøver er listet opp i tabell 1. Det mest brukte prøvematerialet for screening er rektalpensel eller fæces, men det er stor variasjon i prøvepreparering og inokuleringsvolum mellom forskjellige studier. Denne oppsummeringen har ikke vurdert prøvemateriale eller lokalisasjon for prøvetakning. Den prediktive verdien av studier basert på screeningprøver vil være avhengige av prevalensen og den molekylære epidemiologien i det området hvor studien er utført.

Det er i hovedsak utviklet kommersielt tilgjengelige medier for deteksjon av Enterobacteriaceae med ESBL_A eller ESBL_{CARBA}. På de fleste mediene vil også ikke-fermenterende Gram-negative bakterier, både med og uten ESBL_{CARBA}, kunne vokse. I hovedsak selekteres ESBL_A og ESBL_{CARBA} basert på aktivitet mot henholdsvis bredspektrede cefalosporiner og karbapenemer. Relativt nylig har også medier for deteksjon av ESBL_A i kombinasjon med ESBL_{M-C}, samt spesifikke ESBL_{CARBA-D} medier blitt kommersielt tilgjengelig. For disse foreligger det få eller ingen publiserte studier.

Identifiserte utfordringer og begrensninger

ESBL_A-medier:

- Det er stor diversitet og variasjon i effektiviteten og substratspesifisiteten til de forskjellige ESBL-gruppene.⁴ Med unntak av ESBL_{CARBA-D}-enzymene (f. eks. OXA-48 varianter)²⁴ har de fleste ESBL_{CARBA} aktivitet mot bredspektrede cefalosporiner i tillegg til karbapenemer.²⁵ ESBL_{CARBA}-holdige bakterier vil derfor kunne selekteres frem på kromogene medier for ESBL_A. Unntaket er isolater med kun OXA-48 varianter. Disse vil ikke vokse på ESBL_A-medier hvis ikke isolatet i tillegg produserer ESBL_A eller et annet ESBL_{CARBA}-enzym.^{26, 27}
- Enterobacteriaceae med ESBL_{CARBA} kan ikke skilles fra isolater med ESBL_A direkte ved bruk av selektive medier for ESBL_A alene. Først etter supplerende tester og resistensbestemmelse (vanligvis dag 2), vil man i noen tilfeller oppdage at et først antatt ESBL_A-produserende isolat er et mulig ESBL_{CARBA}-isolat. Overvekst av isolater med ESBL_A kan maskere vekst og vanskeliggjøre deteksjon av ESBL_{CARBA}-isolater.
- De fleste ESBL_A-selektive medier er tilsatt substanser som skal hindre vekst av bakterier som uttrykker iboende kromosomale AmpC-enzym. Dette medfører at også vekst av ESBL_{M-C}-holdige bakterier vanligvis blir forhindret.
- Til tross for tilsetning av selektive substanser vil species med overuttrykk av kromosomal AmpC β-laktamase (f.eks. *E. coli*, *Enterobacter* spp., *Serratia* spp., *Citrobacter freundii* og *Morganella morganii*) eller isolater med ESBL_{M-C} ofte kunne vokse på kromogene medier for ESBL_A.^{28, 29}
- Hos ESBL_A-negative isolater kan andre ikke overførbare resistensmekanismer som porin-mutasjoner/effluks forårsake resistens/nedsatt følsomhet for bredspektrede cefalosporiner og gi vekst på kromogene medier for ESBL_A.^{28, 29}

Kombinerte ESBL_A/ESBL_{M-C}-medier:

- Det finnes også kommersielt tilgjengelige medier som skal detektere både ESBL_A og ESBL_{M-C}. Disse mediene er i motsetning til andre ESBL_A-medier ikke tilsatt substanser som skal hindre vekst av bakterier som uttrykker iboende kromosomale AmpC-enzym. Bruk av disse mediene muliggjør deteksjon av ESBL_{M-C} i tillegg til ESBL_A, men vil medføre betydelig merarbeid (og evt. forsinkede prøvesvar) for å skille ESBL_{M-C}-holdige bakterier fra bakterier med overuttrykk av kromosomal AmpC.
- Som for ESBL_A-medier vil ESBL_{CARBA}-holdige bakterier kunne selekteres frem på kombinerte ESBL_A/ESBL_{M-C}-medier, men også her vil unntaket være isolater med kun OXA-48 varianter. Videre vil ESBL_{CARBA}-holdige isolater først kunne identifiseres etter supplerende tester og resistensbestemmelse (vanligvis dag 2). Overvekst av isolater med ESBL_A eller ESBL_{M-C} kan maskere vekst og vanskeliggjøre deteksjon av ESBL_{CARBA}-isolater.

ESBL_{CARBA}-medier:

- De forskjellige ESBL_{CARBA}-gruppene varierer med hensyn til deres aktivitet mot spesifikke β-laktam grupper. Isolater med ESBL_{CARBA-A} og ESBL_{CARBA-B} har høy aktivitet mot karbapenemer og vil selekteres frem på ESBL_{CARBA}-medier som er tilsatt karbapenemer. ESBL_{CARBA-D} (OXA-48 varianter) har i hovedsak lavere aktivitet mot karbapenemer enn andre ESBL_{CARBA}, og flere

studier viser at noen medier for seleksjon av ESBL_{CARBA}-holdige isolater har lav sensitivitet for deteksjon av isolater med OXA-48 varianter.³⁰⁻³³ Dette kan løses ved bruk av utvalgte ESBL_{CARBA}-medier som er designet for å kunne detektere alle ESBL_{CARBA}-holdige bakterier, inkl. OXA-48 varianter,^{30, 34} eller ved kombinasjon av generelle ESBL_{CARBA}-medier og spesifikke ESBL_{CARBA-D}-medier (se under).³¹

- Kombinasjoner av ESBL_A/ESBL_{M-C} og andre ikke overførbare resistensmekanismer som porin-mutasjoner/effluks kan forårsake resistens/nedsatt følsomhet for karbapenemer og gi vekst på kromogene medier for ESBL_{CARBA}.³⁵ Overvekst av slike isolater kan vanskeliggjøre deteksjon av ESBL_{CARBA}-isolater.³⁶

Spesifikke ESBL_{CARBA-D}-medier:

- Spesifikke medier for deteksjon av Enterobacteriaceae med ESBL_{CARBA-D} (OXA-48 varianter) har høy sensitivitet for deteksjon av OXA-48 varianter,³¹ men lav sensitivitet for deteksjon av isolater med ESBL_{CARBA-A} og ESBL_{CARBA-B}.³⁰

Oppsummering og mulige strategier

Basert på eksisterende litteratur, FHI sine anbefalinger og dagens epidemiologiske situasjon, anbefaler AFA/K-res at dyrkningsbasert screening for ESBL_{CARBA}-holdige Gram-negative stavbakterier utføres med en kombinasjon av flere kromogene medier for å kunne detektere både ESBL_A og alle ESBL_{CARBA} varianter, inkludert isolater med kun ESBL_{CARBA-D} (OXA-48 varianter). Dette på grunn av den globale økningen av ESBL_{CARBA-D}.

Screening for ESBL_{M-C}-holdige bakterier bør vurderes ut fra epidemiologisk situasjon og smittevernmessige hensyn. Ettersom det ikke finnes kommersielt tilgjengelige selektive medier eller andre fenotypiske metoder som evner å skille ESBL_{M-C}-holdige bakterier fra bakterier som uttrykker iboende kromosomal AmpC, vil slik screening være mer tid- og ressurskrevende enn screening for ESBL_A og ESBL_{CARBA}. En tilnærming kunne være å begrense ESBL_{M-C} screening til utvalgte species.

Det anbefales å dyrke screeningprøver fra rektum/fæces på en ikke selektiv skål (f. eks. laktose-/blåskål) i tillegg til selektive kromogene medier. Vekst på den ikke selektive skålen er en kontroll på representativ prøve.

Videre karakterisering (f. eks. species identifikasjon og fenotypiske ESBL-tester) av isolater som vokser på de ulike kromogene mediene er nødvendig. For konfirmasjon av ESBL_A er fenotypiske metoder godt etablert, og genotypiske metoder generelt ikke nødvendig. Genotypiske metoder er derimot nødvendige for å verifisere ESBL_{M-C}, og skille ESBL_{M-C} fra overuttrykk av iboende kromosomal AmpC hos noen species (f.eks. *E. coli*). Tilstedeværelse av ESBL_{CARBA} skal bekreftes med molekyllære eller biokjemiske metoder. Slike isolater er meldepliktige til MSIS og skal sendes til K-res for verifisering og videre karakterisering.

Ved evt. bruk av ESBL_A-medier alene for deteksjon av ESBL_{CARBA-A} og ESBL_{CARBA-B} i tillegg til ESBL_A, er det viktig at det testes videre for nedsatt følsomhet/resistens mot meropenem, og at isolater med nedsatt følsomhet/resistens mot meropenem undersøkes videre for tilstedeværelse av ESBL_{CARBA}. Da en pasient kan være bærer av flere ulike stammer (av samme eller ulike species) som kan produsere flere ulike ESBL_A- og/eller ESBL_{CARBA}-enzymmer, bør det alltid vurderes å undersøke videre flere kolonier fra samme prøve. Ved bruk av kun ESBL_A-medier for deteksjon av ESBL_{CARBA}-enzymmer kan tilstedeværelse av ESBL_{CARBA}-isolater ikke utelukkes ved manglende vekst etter ett døgn, og OXA-48

varianter vil ikke kunne detekteres. Ved bruk av ESBL_{CARBA}-medium, som også detekterer ESBL_{CARBA-D}, vil tilstedeværelse av ESBL_{CARBA} derimot kunne påvises/utelukkes etter ett døgn (18-24 t).

Begrensninger

Det er her ikke gjort en evaluering av forskjellige kommersielt tilgjengelige kromogene medier opp mot hverandre, men tabell 1 gir en oversikt over publiserte studier som har vurdert ulike kromogene medier. For en del av de nyeste kromogene mediene foreligger det ingen eller begrenset med publiserte evalueringer. Dette gjelder spesielt spesifikke medier for deteksjon av ESBL_{CARBA-D} (OXA-48 varianter) og kombinerte ESBL_A/ESBL_{M-C}-medier. Hvert enkelt laboratorium bør gjøre sine egne vurderinger med tanke på tilgjengelighet av ferdigproduserte skåler versus muligheter for kvalitetssikret egenproduksjon.

Det foreligger begrenset litteratur med hensyn til nytte av inkubasjon i anrikningsbuljong før spredning på kromogene medier, og effekten av forlenget inkuberingstid av de kromogene mediene (40-48 timer versus 18-24 timer). Her må det gjøres lokale vurderinger ut i fra lokale forhold, og rask svartid må vurderes opp mot evt. høyest mulig sensitivitet.

De fleste kromogene skålene sine egenskaper er evaluert med henblikk på deteksjon av ESBL-holdige Enterobacteriaceae, og ikke med henblikk på påvisning av ESBL_{CARBA}-holdige *Pseudomonas* spp. og *Acinetobacter* spp. Ikke-fermenterende Gram-negative både med og uten ESBL_{CARBA} vil vanligvis også vokse på kromogene medier som nevnt over, i hovedsak som fargeløse kolonier. Hvert enkelt laboratorium bør vurdere identifisering og videre karakterisering av alle kolonier som vokser på de ulike selektive mediene ut fra mottatt prøvemateriale (rektalpensel, fæces, urin, luftveier, kroniske sår, intravasale katetre etc.) og problemstilling. Det bemerkes at f. eks. *E. coli* også kan vokse med fargeløse kolonier på enkelte medier. Som hovedregel bør derfor alle kolonier som vokser frem på de ulike mediene identifiseres til species nivå.

Tabell 1: Oversikt over gjennomgåtte studier hvor screeningprøver eller klinisk prøvemateriale er benyttet i evaluering av de mest vanlige kromogene medier for deteksjon av ESBL_A eller ESBL_{CARBA} produserende Enterobacteriaceae. Studier på renkultur er ikke inkludert i tabellen.

Kromogent medium	Prøvemateriale	Andel prøver med ESBL _A	Sensitivitet (%)	Spesifisitet (%)	PPV ^a (%)	NPV ^b (%)	Referanse
ChromID ESBL (BioMérieux)	Fæces (n=561) Nedre luftveier (n=63) Andre (n=20)	37/644	97,7	90,4	- ^c	- ^c	³⁷
ChromID ESBL (BioMérieux)	Rektal pensel (n=468) Urin (n=255) Lunge aspirat (n=42)	32/765	88 (24t) 94 (48t)	94,4 (24t) 90,5 (48t)	38,7 (24t) 28,4 (48t)	99,6 (24t) 99,2 (48t)	³⁸
ChromID ESBL (BioMérieux)	Fæces (n=296) Rektal pensel (n=48) Nedre luftveier (aspirat: n=117 + hals pensel: n=17) Diverse (n=50)	59/528	94,9 ^d 86,4 ^e	94,9 ^d 95,5 ^e	48,7 ^d 70,8 ^e	99,3 ^d 98,2 ^e	³⁹
Brilliance ESBL (Oxoid)	Fæces (n=296) Rektal pensel (n=48) Nedre luftveier (aspirat: n=117 + hals pensel: n=17) Diverse (n=50)	59/528	94,9 ^d 94,9 ^e	95,1 ^d 95,7 ^e	46,7 ^d 73,7 ^e	99,3 ^d 99,3 ^e	³⁹
ChromID ESBL (BioMérieux)	Fæces (n=500)	41/500	100	94,8	63	100	⁴⁰
CHROMagar ESBL (CHROMagar)	Fæces pensel (n=186) Urin (n=48) Sputum pensel (n=12) Sår pensel (n=10)	17/256	100	93,3	51,5	100	⁴¹
ChromID ESBL (BioMérieux)	Fæces pensel (n=186) Urin (n=48) Sputum pensel (n=12) Sår pensel (n=10)	17/256	88,2	92,9	46,9	99,1	⁴¹
CHROMagar ESBL (CHROMagar)	Rektal pensel, ESwab (n=2337)	354/2337	98,3	72,3	38,7	99,6	²⁸
ChromID ESBL (BioMérieux)	Rektal pensel, Eswab (n=2337)	354/2337	97,5	72,9	39,1	99,4	²⁸
Brilliance ESBL (Oxoid)	Rektal pensel, Eswab (n=2337)	354/2337	98,6	57,9	29,5	99,6	²⁸

ChromID (BioMérieux)	Rektal/nese pensel, Eswab (n=139)	16/139	81,3 (18-24t) 87,5 (48t)	80,7 (18-24t) 77,4 (48t)	35,1 (18-24t) 33,3 (48t)	97,1 (18-24t) 98,0 (48t)	⁴²
Brilliance ESBL (Oxoid)	Rektal/nese pensel, Eswab (n=139)	16/139	87,5 (18-24t) 87,5 (48t)	82,1 (18-24t) 77,4 (48t)	38,9 (18-24t) 33,3 (48t)	98,1 (18-24t) 98,0 (48t)	⁴²
Kromogent medium	Prøvemateriale	Andel prøver med ESBL_{CARBA}	Sensitivitet (%)	Spesifisitet (%)	PPV^a (%)	NPV^b (%)	Referanse
CHROMagar KPC (CHROMagar)	Rektal pensel (n=122)	41/122	100	98,4	-	-	⁴³
CHROMagar KPC (CHROMagar)	Rektal pensel, Eswab (n=139)	33/139	84,9	88,7	70	95	⁴⁴
Colorex KPC (CHROMagar KPC, CHROMagar)	Fæces (n=200)	37/200	97	96	-	-	⁴⁵
ID CARBA (ChromID CARBA, BioMérieux)	Fæces (n=200)	37/200	100	93	-	-	⁴⁵
ChromID CARBA (BioMérieux)	Rektal pensel (n=200)	87/200	92,4	96,9	93,4	94,8	⁴⁶
ChromID ESBL (BioMérieux)	Rektal pensel (n=200)	87/200	92,4	84,7	73,9	94,8	⁴⁶
CHROMagar KPC (CHROMagar)	Rektal pensel (n=126)	-	-	-	100	98,8	⁴⁷
ChromID ESBL (BioMérieux)	Rektal pensel (n=77)	10/77	90	68,6	-	-	⁴⁸
Brilliance CRE (Oxoid)	Rektal pensel (n=77)	10/77	80	86,6	-	-	⁴⁸
SUPERCARBA (egen produsert) ^f	Rektal pensel (n=77)	10/77	80	98,5	-	-	⁴⁸
ChromID CARBA (BioMérieux)	Rektal pensel (n=302)	33/302	57,6	98,9	86,4	95,0	³¹
ChromID OXA-48 (BioMérieux)	Rektal pensel (n=302)	33/302	75,8	99,3	92,6	97,1	³¹
ChromID CARBA + ChromID OXA-48 (BioMérieux)	Rektal pensel (n=302)	33/302	90,9	98,5	88,2	98,9	³¹
Brilliance CRE (Oxoid)	Fæces (n=175)	32/175	59	34	16	-	³⁵
ChromID CARBA (BioMérieux)	Fæces (n=175)	32/175	100	98	91	-	³⁵
Brilliance CRE (Oxoid)	Fæces (n=152)	13/152	54	23	6	-	³⁶
ChromID CARBA (BioMérieux)	Fæces (n=152)	13/152	85	85	36	-	³⁶
ChromID CARBA (BioMérieux)	Rektal pensel (n=177)	86/177	96,5	91,2	91,2	96,8	⁴⁹

^aPPV: positiv prediktiv verdi; ^bNPV: negativ prediktiv verdi; ^c -: ikke bestemt; ^d Kolonier analysert uavhengig av kolonifarge; ^e Kolonier analysert avhengig av kolonifarge; ^f Medium i studien egenprodusert – mediet er nå kommersialisert av CHROMagar og kan være endret.

Referanser

1. World Health Organization (WHO). Antimicrobial resistance: global report on surveillance. 2014.
2. NORM/NORM-VET 2014. Usage of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in Norway. Tromsø/Oslo 2015.
3. European Centre for Disease Control and Prevention (ECDC). Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2014. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC, 2015.
4. Bush K. The ABCD's of β -lactamase nomenclature. *Journal of Infection and Chemotherapy* 2013; **19**: 549-59.
5. Giske CG, Sundsfjord AS, Kahlmeter G et al. Redefining extended-spectrum β -lactamases: balancing science and clinical need. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2009; **63**: 1-4.
6. Bonelli RR, Moreira BM, Picao RC. Antimicrobial resistance among Enterobacteriaceae in South America: history, current dissemination status and associated socioeconomic factors. *Drug Resistance Updates* 2014; **17**: 24-36.
7. Tansarli GS, Poulidakos P, Kapaskelis A et al. Proportion of extended-spectrum β -lactamase (ESBL)-producing isolates among Enterobacteriaceae in Africa: evaluation of the evidence-systematic review. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2014; **69**: 1177-84.
8. Jean SS, Hsueh PR. High burden of antimicrobial resistance in Asia. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2011; **37**: 291-5.
9. Nasjonal kompetansetjeneste for påvisning av antibiotikaresistens. Forekomst av ESBL_{M-C} (plasmid-mediert AmpC) i *Escherichia coli* og *Klebsiella pneumoniae* isolater fra NORM 2010-2012 med nedsatt følsomhet for cefotaxim og/eller cefotaxime. <http://www.unn.no/rapporter-og-metodeevalueringer/category35882.html>.
10. Rettedal S, Löhr IH, Bernhoff E et al. Extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae among pregnant women in Norway: prevalence and maternal-neonatal transmission. *Journal of Perinatology* 2015; **35**: 907-12.
11. Jørgensen SB, Samuelsen Ø, Sundsfjord A et al. High prevalence of faecal carriage of ESBL-producing Enterobacteriaceae in Norwegian patients with gastroenteritis. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases* 2014; **46**: 462-5.
12. Tangden T, Giske CG. Global dissemination of extensively drug-resistant carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: clinical perspectives on detection, treatment and infection control. *Journal of Internal Medicine* 2015; **277**: 501-12.
13. Tzouveleki LS, Markogiannakis A, Piperaki E et al. Treating infections caused by carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Clinical Microbiology and Infection* 2014; **20**: 862-72.
14. Nordmann P, Poirel L. The difficult-to-control spread of carbapenemase producers among Enterobacteriaceae worldwide. *Clinical Microbiology and Infection* 2014; **20**: 821-30.
15. Glasner C, Albiger B, Buist G et al. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Europe: a survey among national experts from 39 countries, February 2013. *Euro Surveillance* 2013; **18**: pii=20525.
16. Robert J, Pantel A, Merens A et al. Incidence rates of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae clinical isolates in France: a prospective nationwide study in 2011-12. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2014; **69**: 2706-12.
17. Huang TD, Berhin C, Bogaerts P et al. Prevalence and mechanisms of resistance to carbapenems in Enterobacteriaceae isolates from 24 hospitals in Belgium. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2013; **68**: 1832-7.
18. Kaase M, Pfenningwerth N, Lange F et al. Molecular epidemiology of VIM-1 producing *Escherichia coli* from Germany referred to the National Reference Laboratory. *International Journal of Medical Microbiology* 2015; **305**: 784-9.
19. Löfmark S, Sjöström K, Mäkitalo B et al. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Sweden 2007-2013: Experiences from seven years of systematic surveillance and mandatory reporting. *Drug Resistance Updates* 2015; **20**: 29-38.
20. Österblad M, Kirveskari J, Hakanen AJ et al. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Finland: the first years (2008-11). *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2012; **67**: 2860-4.
21. DANMAP 2014 - Use of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from food animals, food and humans in Denmark. 2015.
22. Folkehelseinstituttet. ESBL-holdige gramnegative stavbakterier - smitterverntiltak i helseinstitusjoner. <http://www.fhi.no/artikler/?id=85878>.
23. Folkehelseinstituttet. Undersøkelse for resistente bakterier - MRSA, VRE og ESBL-holdige bakterier i asylmottak. <http://www.fhi.no/artikler/?id=116563>.
24. Oueslati S, Nordmann P, Poirel L. Heterogeneous hydrolytic features for OXA-48-like β -lactamases. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2015; **70**: 1059-63.
25. Tzouveleki LS, Markogiannakis A, Psychogiou M et al. Carbapenemases in *Klebsiella pneumoniae* and other Enterobacteriaceae: an evolving crisis of global dimensions. *Clinical Microbiology Reviews* 2012; **25**: 682-707.
26. Carrer A, Fortineau N, Nordmann P. Use of ChromID extended-spectrum β -lactamase medium for detecting carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Journal of Clinical Microbiology* 2010; **48**: 1913-4.

27. Nordmann P, Girlich D, Poirel L. Detection of carbapenemase producers in Enterobacteriaceae by use of a novel screening medium. *Journal of Clinical Microbiology* 2012; **50**: 2761-6.
28. Grohs P, Tillecovidin B, Caumont-Prim A et al. Comparison of five media for detection of extended-spectrum β -lactamase by use of the WASP instrument for automated specimen processing. *Journal of Clinical Microbiology* 2013; **51**: 2713-6.
29. Farber J, Moder KA, Layer F et al. Extended-spectrum β -lactamase detection with different panels for automated susceptibility testing and with a chromogenic medium. *Journal of Clinical Microbiology* 2008; **46**: 3721-7.
30. Girlich D, Anglade C, Zambardi G et al. Comparative evaluation of a novel chromogenic medium (chromID OXA-48) for detection of OXA-48 producing Enterobacteriaceae. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* 2013; **77**: 296-300.
31. Zarakolu P, Day KM, Sidjabat HE et al. Evaluation of a new chromogenic medium, chromID OXA-48, for recovery of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae from patients at a university hospital in Turkey. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 2015; **34**: 519-25.
32. Pantel A, Marchandin H, Prere MF et al. Faecal carriage of carbapenemase-producing Gram-negative bacilli in hospital settings in southern France. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 2015; **34**: 899-904.
33. Wilkinson KM, Winstanley TG, Lanyon C et al. Comparison of four chromogenic culture media for carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Journal of Clinical Microbiology* 2012; **50**: 3102-4.
34. Girlich D, Poirel L, Nordmann P. Comparison of the SUPERCARBA, CHROMagar KPC, and Brilliance CRE screening media for detection of Enterobacteriaceae with reduced susceptibility to carbapenems. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* 2013; **75**: 214-7.
35. Day KM, Ali S, Mirza IA et al. Prevalence and molecular characterization of Enterobacteriaceae producing NDM-1 carbapenemase at a military hospital in Pakistan and evaluation of two chromogenic media. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* 2013; **75**: 187-91.
36. Day KM, Salman M, Kazi B et al. Prevalence of NDM-1 carbapenemase in patients with diarrhoea in Pakistan and evaluation of two chromogenic culture media. *Journal of Applied Microbiology* 2013; **114**: 1810-6.
37. Glupczynski Y, Berhin C, Bauraing C et al. Evaluation of a new selective chromogenic agar medium for detection of extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae. *Journal of Clinical Microbiology* 2007; **45**: 501-5.
38. Reglier-Poupet H, Naas T, Carrer A et al. Performance of chromID ESBL, a chromogenic medium for detection of Enterobacteriaceae producing extended-spectrum β -lactamases. *Journal of Medical Microbiology* 2008; **57**: 310-5.
39. Huang TD, Bogaerts P, Berhin C et al. Evaluation of Brilliance ESBL agar, a novel chromogenic medium for detection of extended-spectrum- β -lactamase-producing Enterobacteriaceae. *Journal of Clinical Microbiology* 2010; **48**: 2091-6.
40. Paniagua R, Valverde A, Coque TM et al. Assessment of prevalence and changing epidemiology of extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae fecal carriers using a chromogenic medium. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* 2010; **67**: 376-9.
41. Saito R, Koyano S, Nagai R et al. Evaluation of a chromogenic agar medium for the detection of extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae. *Letters in Applied Microbiology* 2010; **51**: 704-6.
42. Willems E, Cartuyvels R, Magerman K et al. Evaluation of 3 different agar media for rapid detection of extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae from surveillance samples. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* 2013; **76**: 16-9.
43. Samra Z, Bahar J, Madar-Shapiro L et al. Evaluation of CHROMagar KPC for rapid detection of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *Journal of Clinical Microbiology* 2008; **46**: 3110-1.
44. Adler A, Navon-Venezia S, Moran-Gilad J et al. Laboratory and clinical evaluation of screening agar plates for detection of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae from surveillance rectal swabs. *Journal of Clinical Microbiology* 2011; **49**: 2239-42.
45. Perry JD, Naqvi SH, Mirza IA et al. Prevalence of faecal carriage of Enterobacteriaceae with NDM-1 carbapenemase at military hospitals in Pakistan, and evaluation of two chromogenic media. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2011; **66**: 2288-94.
46. Vrioni G, Daniil I, Voulgari E et al. Comparative evaluation of a prototype chromogenic medium (ChromID CARBA) for detecting carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in surveillance rectal swabs. *Journal of Clinical Microbiology* 2012; **50**: 1841-6.
47. Panagea T, Galani I, Souli M et al. Evaluation of CHROMagar KPC for the detection of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in rectal surveillance cultures. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2011; **37**: 124-8.
48. Girlich D, Bouihat N, Poirel L et al. High rate of faecal carriage of extended-spectrum β -lactamase and OXA-48 carbapenemase-producing Enterobacteriaceae at a university hospital in Morocco. *Clinical Microbiology and Infection* 2014; **20**: 350-4.
49. Papadimitriou-Olivgeris M, Bartzavali C, Christofidou M et al. Performance of chromID CARBA medium for carbapenemase-producing Enterobacteriaceae detection during rectal screening. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 2014; **33**: 35-40.