

Kasuistik

Ugeskr Læger 2023;185:V01230015

Ni carbapenemaseproducerende organismer hos en ukrainsk krigstraumepatient

Cecilie Hviid Christiansen¹, Christen Ravn² & Mikala Wang¹

1) Klinisk Mikrobiologisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital, 2) Ortopædkirurgisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital

Ugeskr Læger 2023;185:V01230015

Carbapenemaseproducerende organismer (CPO) er multiresistente bakterier med nedsat følsomhed for carbapenemer som f.eks. meropenem. CPO bærer ofte også resistensmekanismer mod andre antibiotikagrupper, hvorfor vi i nogle tilfælde har meget få eller ingen behandlingsmuligheder [1]. Spredning af carbapenemaser imellem bakterier sker overvejende via plasmider.

På verdensplan og i Danmark er der en stigning i forekomsten af CPO, hvilket skyldes det stigende antibiotikaforbrug og utilstrækkelig infektionshygiejne. WHO har advaret om, at vi er på vej mod en postantibiotisk æra [2, 3].

Patienter, som bliver overflyttet fra udenlandske hospitaler, isoleres og screenes for CPO ved modtagelsen. Mange af de ukrainske krigstraumepatienter, vi har modtaget på Aarhus Universitetshospital (AUH), har været koloniseret eller inficeret med CPO, hvilket giver store behandlingsmæssige og infektionshygiejniske udfordringer.

SYGEHISTORIE

En ung ukrainsk mand blev i den aktuelle krig i Ukraine ramt af granatfragmenter. Det medførte svære skader på bækken, venstre femur, rectum, ileum og blære samt venstre hånd. I Ukraine fik patienten bl.a. lavet kolostomi og fjernet granatfragmenter. Efter to måneders indlæggelse i Ukraine blev patienten overflyttet til AUH. Ved ankomsten blev patienten isoleret og screenet for multiresistente bakterier.

Ved modtagelsen var patienten septisk. Efter gennemdyrkning blev der påbegyndt antibiotisk behandling med piperacillin/tazobactam og metronidazol. Den videre udredning viste defekt i rectum med kommunikation til gluteal absces, sakroiliitis og absces på femur, som blev kirurgisk revideret.

I screeningsprøverne blev der fundet tre CPO (*Acinetobacter baumannii* og to *Klebsiella pneumoniae*) (Figur 1). Efter fund af *Morganella morganii* (ikke CPO) og anaerobe bakterier i bloddyrkingen blev behandlingen ændret til meropenem og colistin.

FIGUR 1 Screeningsprøverne tolket i henhold til European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST).

	Klebsiella pneumoniae		Morganella morganii	Providencia stuartii	Pseudomonas aeruginosa	Acinetobacter baumannii	Escherichia coli	Citrobacter amalonaticus	Citrobacter freundii
	NDM-1	OXA-48	OXA-244	NDM-1	NDM-1	OXA-23	OXA-48, NDM-1	NDM-1	OXA-48
Penicilliner									
Piperacillin/tazobactam	R	R	R	R	R	-	R	R	R
Cefalosporiner									
Cefotaxim	R	R	R	R	-	-	R	R	-
Ceftazidim	R	R	S	R	R	-	R	R	-
Ceftazidim/avibactam	R	S	S	R	R	-	R	R	S
Ceftolozan/tazobactam	R	R	R	R	R	-	R	R	S
Carbapenemer									
Imipenem	R	I	I	R	-	R	R	R	S
Meropenem	R	R	S	I	R	R	I	R	S
Monobactamer									
Azteonam	R	R	R	I	R	-	S	R	S
Fluorquinoloner									
Ciprofloxacin	R	R	R	R	R	R	S	S	S
Aminoglykosider									
Amikacin	S	R	S	R	R	R	R	R	S
Gentamicin	R	R	S	R	R	R	R	R	S
Tobramycin	R	R	R	R	R	R	R	R	S
Andre									
Colistin	S	R	R	R	S	S	S	S	S
Sulfametoxazol/trimetoprim	R	R	R	R	-	R	S	S	S
GenBank-ID ^{a)}	GCA_028994575.1	GCA_029383165.1	GCA_029383145.1	GCA_029008175.1	GCA_028994585.1	GCA_029383195.1	GCA_028994605.1	GCA_028994555	GCA_028994595.1

I = sensitiv ved eget dosering; NDM = New Delhi-metallobetalaktamase; OXA = oxacillinase; R = resistant; S = sensitiv.
a) Sekvenser er uploadet til National Center for Biotechnology Information.

CPO-isolaterne blev genfundet i vævsprøver, og i tillæg hertil blev der fundet yderligere to CPO (*Providencia stuartii* og *Pseudomonas aeruginosa*) (Figur 1). Den antibiotiske behandling blev fastholdt, idet kirurgi af det svært kontaminerede felt i bækkenregionen var fundamentet, og CPO-isolaterne blev vurderet som værende kolonisation.

Senere i forløbet blev der påvist osteomyelitis i den proksimale femur med frakturtruet knogle, som blev revideret og osteosynteret med et marvsøm. I alle knogleprøver fra operationen blev der dyrket *M. morganii* (CPO) (Figur 1) og anaerobe bakterier, og behandlingen blev ændret til ceftazidim/avibactam, gentamicin og metronidazol. Patienten blev efter to måneder udskrevet til genoptræning. Marvsømmet blev fjernet efter 12 ugers behandling med ceftazidim/avibactam. I de peroperative vævsprøver blev der atter fundet *M. morganii* (ikke CPO) og anaerobe bakterier, og der blev påbegyndt behandling med piperacillin/tazobactam og metronidazol med god klinisk effekt. I forbindelse med fornyet fæcescreening blev der påvist yderligere tre CPO (*Escherichia coli*, *Citrobacter amalonaticus* og *Citrobacter freundii*).

Kirurgisk revision var hjørnестenen i behandlingen af de muskuloskeletale infektioner. Under indlæggelsen på AUH blev der foretaget 14 operationer fordelt på abdominal- og ortopædkirurgi.

Nanoporesekvensering af plasmiderne fra de fem New Delhi metallo-beta-lactamase-1 (NDM-1) CPO viste fire unikke plasmider og en enkelt plasmidoverførsel. To af de tre oxacillinase-OXA-48-plasmider var identiske, hvilket tydede på plasmidoverførsel. *M. morganii*-isolatet, der blev genfundet i de sidste knogleprøver viste sig ved sekvensering at være den samme bakterie som tidligere, som dog havde tabt NDM-1-plasmid og dermed ikke længere var CPO.

DISKUSSION

På Klinisk Mikrobiologisk Afdeling, AUH, er det uden fortilfælde med ni CPO hos samme patient. Sygehistorien understreger betydningen af rationel brug af antibiotika og den stigende antibiotikaresistens som global sundhedsstrussel.

Brug af bredspektrede antibiotika er den væsentligste risikofaktor for erhvervelse af CPO. Den mikrobiologiske screening og isolation af risikopatienter er en vigtig inddæmningsstrategi. Fund af CPO udløser livslang isolation ved indlæggelse for at undgå smittespredning på de danske hospitaler [1].

I Ukraine er der et højt antibiotikaforbrug [4, 5], hvilket bidrager til spredningen af CPO. Sygehistorien belyser vigtigheden af at have fokus på rationel brug af antibiotika, så vi i Danmark ikke går mod den postantibiotiske

æra, som vi her har fået et indblik i.

Korrespondance *Cecilie Hviid Christiansen*. E-mail: cechvi@rm.dk

Antaget 20. april 2023

Publiceret på ugeskriftet.dk 12. juni 2023

Interessekonflikter ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Taksigelse *Tine Sneibjerg Ebsen* takkes for nanoporesekvensering og -tolkning.

Artikelreference Ugeskr Læger 2023;185:V01230015

SUMMARY

Nine different carbapenemase-producing organisms in a Ukrainian war-injured patient

Cecilie Hviid Christiansen, Christen Ravn & Mikala Wang

Ugeskr Læger 2023;185:V01230015

This is a case report of a Ukrainian war-injured patient who was colonised/infected with nine different carbapenemase-producing organisms (CPO). The patient was initially treated in Ukraine. After two months he was admitted to a Danish hospital where he underwent extensive surgery and received broad-spectrum antibiotics. In screening and clinical samples, nine different CPO were cultured which in combination were untreatable with antibiotics. To our knowledge, this is the first patient in Denmark with such a high number of different CPO. This may be a sign that we are entering a postantibiotic era.

REFERENCER

1. Sundhedsstyrelsen. Vejledning om forebyggelse og spredning af CPO, 2018. https://www.sst.dk/-/media/Udgivelser/2018/CPO/Vejledning-om-forebyggelse-af-spredning-af-CPO.ashx?sc_lang=da&hash=2FA55ECC14B3648121FEFD43F8462445 (27. dec 2022).
2. World Health Organisation. Global action plan on antimicrobial resistance, 2016. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241509763> (27. dec 2022).
3. The Danish Integrated Antimicrobial Resistance Monitoring and Research Programme, DANMAP 2021. <https://www.danmap.org/reports/2021> (7. feb 2023).
4. Kondratiuk V, Jones B, Kolvalchuk V et al. Phenotypic and genotypic characterization of antibiotic resistance in military hospital-associated bacteria from war injuries in the Eastern Ukraine conflict between 2014 and 2020. *J Hosp Infect.* 2021;112:69-76.
5. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2022 – 2020 data. 2022 <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/antimicrobial-resistance-surveillance-europe-2022-2020-data> (27. dec 2022).