

MRSA og ESBL er fortsat stigende i samfundet og ved hospitalsassocierede udbrud

Robert Skov¹ & Dennis Schrøder Hansen²

Infektioner forårsaget af resistente mikroorganismer er et stadigt stigende problem i Danmark. Dette gælder en bred vifte af bakterier, herunder methicillinresistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) og *extended spectrum*-betalaktamase (ESBL)-producerende enterobakterier.

METHICILLINRESISTENTE STAPHYLOCOCCUS AUREUS

Spredning af samfundserhvervet MRSA gennem de seneste godt ti år har ændret MRSA-epidemiologien væsentligt både i og uden for Danmark [1].

Forekomsten af MRSA har været kraftigt stigende i Danmark siden 2002. Efter en kort stagnation i 2006 og 2007 er antallet af nye MRSA-tilfælde igen steget til 1.097 i 2010, en forøgelse på 66% siden 2007. Forekomsten er mere end tidoblet siden 2001 og er nu den højeste i over 30 år (Figur 1).

MRSA kan kategoriseres efter epidemiologi. Samfundserhvervet (CA)-MRSA har udvist den største stigning og udgjorde den største gruppe med 53% af alle nye MRSA-tilfælde.

Tilfælde erhvervet i udlandet udgjorde 19%, hospitalsassocieret MRSA med og uden kendt eksponering (HACO) udgjorde 14%, mens antallet af hospitalserhvervede (HA)-tilfælde var stabilt lavt og kun udgjorde 302 tilfælde i de tre år (9%). Tilsvarende har der kun været 75 tilfælde af MRSA-bakteriæmier i 2007-2010 (1,3% af i alt 5.582 *S. aureus*-bakteriæmier).

Hospitalserhvervede methicillinresistente *Staphylococcus aureus*

For HA-MRSA skal det fremhæves, at der i 2008-2010 har der været mindst fem udbrud blandt børn på neonatalafdelinger, alle i hovedstadsområdet. Udbruddene var forårsaget af flere forskellige MRSA-stammer [2]. Det har været karakteristisk, at smittespredning er sket meget hurtigt både til andre børn og til pårørende.

Der er desuden set smitte til børn på andre neonatalafdelinger i forbindelse med overflytning. MRSA på neonatalafdelinger er derfor et problem, som man skal være særlig opmærksom på, og det er vigtigt, at man aktivt spørger til risikosituationer for MRSA hos gravide.

Samfundserhvervet methicillinresistente

Staphylococcus aureus

For CA-MRSA har der siden 2007 været kendt eksposition i ca. 50% af tilfældene. Kontakt med et MRSA-positivt familiemedlem var den hyppigste eksposition. Det var derfor rigtigt at betragte hele husstanden som én enhed i forbindelse med behandling af MRSA-bæretilstand. Erhvervsmæssig eksposition for svin med MRSA er i stigende grad årsag til CA-MRSA.

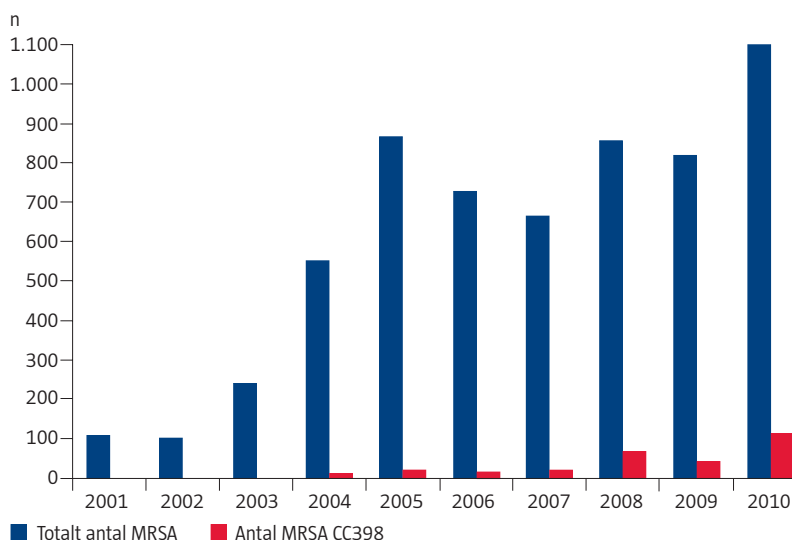
Der er ingen sikker viden om, hvad den stadigt stigende forekomst af CA-MRSA skyldes. I udlandet, specielt i USA, er fængsling, militærtjeneste, dyrkelse af kontaktsport, intravenøst stofmisbrug og hjemløshed beskrevet som kendte risikofaktorer [3], men smitte i forbindelse med disse er stort set ikke forekommet i Danmark. En dansk case-kontrol-undersøgelse har vist, at personer, hvis forældre ikke er født i Danmark, har en 30 gange større risiko for at få MRSA end personer, hvis forældre er født i Danmark [4]. Dette sammenholdt med, at CA-MRSA forårsages af et meget stort antal forskellige typer, indikerer, at

STATUSARTIKEL

1) Afdeling for Mikrobiologisk Overvågning og Forskning, Statens Serum Institut, og
2) Klinisk Mikrobiologisk Afdeling, Hillerød Hospital

FIGUR 1

Antal nye methicillinresistente *Staphylococcus aureus* (MRSA)-tilfælde i Danmark pr. år inklusive antal nye tilfælde af MRSA CC398.





FAKTABOKS

Epidemiologisk klassifikation af methicillinresistente *Staphylococcus aureus*

Import = MRSA erhvervet i udlandet

HA-MRSA = hospitalserhvervet MRSA

CA-MRSA = samfundserhvervet MRSA uden hospitals/plejesektorkontakt inden for 12 måneder

HACO = samfundserhvervet MRSA med hospitals/plejesektorkontakt inden for 12 måneder.

der er en stor indførsel af MRSA fra udlandet; formentligt oftest som følge af familiebesøg eller i forbindelse med ferie/erhvervsrejser.

I det seneste år er der set en stigning af HACO-tilfælde, men kun ca. 20% af disse har haft kendt eksposition for MRSA f.eks. på plejehjem eller i hjemmeplejen, så det er sandsynligt, at der for de fleste tilfælde er tale om CA-MRSA hos personer, der har haft tilfældig hospitalskontakt, men uden at dette er smittekilden.

I Holland fandt man i 2004 en ny MRSA-type, der tilhører *clonal complex CC398* med reservoir i dyr, specielt svin [5]; MRSA398 er således en zoonose. I Danmark blev MRSA398 erkendt i 2006. I dag er MRSA398 beskrevet i store dele af verden (Europa, Nord- og Sydamerika samt Asien). MRSA398 er forskellig fra de stafylokokker, som normalt findes hos mennesker, og genkassetten, som indeholder resistensgenet *mecA*, er også forskellig fra det, der ses hos »humane MRSA« [6, 7]. Forekomsten af MRSA398 hos mennesker er stigende i Danmark (Figur 1) og udgjorde 10% af nye tilfælde i 2010. Mere end 90% af MRSA398 blev fundet hos personer, der arbejdede med svin eller boede i husstand med en, der arbejdede med svin. Det er dog bekymrende, at 15% af tilfældene i 2010 ikke kunne henføres til ovennævnte risikogrupper. Forekomsten af MRSA398 var meget

ujævnt fordelt i Danmark med meget få tilfælde i byerne, mens MRSA398 i Syd- og Sønderjylland udgjorde ca. 40% af alle nye MRSA-tilfælde. MRSA CC398 smitter – indtil videre – dårligt fra menneske til menneske. Tilsvarende fører MRSA398 sjældnere end almindelig MRSA til videresmitte på hospitaler [8]. MRSA398 giver samme type infektioner som andre MRSA, primært hud og bløddelsinfektioner, men kan også give alvorlige infektioner. Der er således set mindst to tilfælde af alvorlige infektioner med MRSA398 i Danmark [9, 10].

Som følge af den stigende forekomst af MRSA-398 må dagligt arbejde i svineproduktion i Danmark anses for at være en væsentlig risikofaktor, et forhold, som vil indgå i den revision af MRSA-vejledningen, der er i gang i øjeblikket.

Behandling af bærertilstand blev med den nye MRSA-vejledning indført som en del af strategien mod MRSA. Hensigten var dels at forhindre transmission af MRSA, dels at forhindre, at der udvikledes MRSA-infektion hos den enkelte. Danmark er det første land, der har indført en sådan politik på nationalt plan. Bærerbehandlingen har ikke kunnet forhindre en fortsat stigning i antallet af CA-MRSA, hvilket som ovenfor nævnt overvejende skyldes en konstant indførsel af MRSA til Danmark.

EXTENDED SPECTRUM-BETALAKTAMASE-PRODUCERENDE ENTEROKAKTERIER

For blot ti år siden var danske enterobakterier såsom *Escherichia coli* og *Klebsiella pneumoniae*, næsten altid følsomme over for cefalosporinantibiotika som f.eks. cefuroxim. Sådan er det ikke mere. Betalaktamantibiotika, der er vores vigtigste gruppe af antibiotika, er under pres fra et stigende antal bakterielle betalaktamaser, som hyppigst er plasmidbårne, hvilket øger risikoen for spredning. Ikke mindst ESBL-enzymene er i voldsom udvikling. Primo juni 2011 er der beskrevet 100 TEM- og 55 SHV-enzymene med ESBL-aktivitet [11]. Hertil kommer yderligere to grupper af enzymer, OXA- og CTX-M. De 119 beskrevne CTX-M-enzymene har spredt sig epidemisk globalt og er i dag den dominerende gruppe af ESBL-enzymene også i Danmark [12]. Blandt OXA-enzymene findes både ESBL- og carbapenembrydende enzymer. OXA-enzymene ses dog fortsat sjældent i Danmark.

Prævalensen af extended spectrum-betalaktamaseproducerende bakterier i Danmark

Før 2000 blev ESBL-producerende enterobakterier kun sjældent fundet i Danmark og da oftest i forbindelse med overflytning af patienter fra udlandet. Prævalensen af ESBL-producerende *E. coli* var 1,3% i 2003 i konsekutive urinisolater fra Hvidovre Hospital



FAKTABOKS

Methicillinresistente *Staphylococcus aureus*

I 2010 fandt man 1.097 nye tilfælde af MRSA, det højeste i over 30 år og en stigning på 66% siden 2007.

Antallet af hospitalserhvervede tilfælde har været stabilt lavt i perioden (9% af alle tilfælde).

Stigningen er specielt sket i samfundserhvervet MRSA, som udgør over 50% af alle nye tilfælde.

Extended spectrum-betalaktamase-producerende enterobakterier

Fra 2007 til 2009 steg prævalensen af ESBL-producerende *Escherichia coli* og *Klebsiella pneumoniae* i bloddyrkninger fra henholdsvis 4,2% til 7,0%, og fra 5,0% til 14,6%.

Fra 2007 til 2009 steg prævalensen af ESBL-producerende *E. coli* og *K. pneumoniae* i både urinprøver taget i praksis og på hospitaler med 50-150%.

Hvor epidemiologien af ESBL-producerende *K. pneumoniae* afspejler hospitalsudbrud i Region Hovedstaden og Region Sjælland, ses for ESBL-producerende *E. coli* en spredning i samfundet, herunder af den internationalt velkendte klon ST131.

[13]. To landsdækkende prævalensundersøgelser af ESBL-producerende *E. coli* og *K. pneumoniae* i blod- og urindyrkninger, i september/oktober 2007 og i oktober 2009 viste, at ESBL-producerende bakterier for alvor har etableret sig i Danmark (Tabel 1). ESBL-producerende *E. coli* og *K. pneumoniae* i bloddyrknin- goner er fra 2007 til 2009 steget fra 4,2% til 7,0% ($p = 0,052$) og fra 5,0% til 14,6% ($p = 0,0089$). For både urinprøver taget i praksis og urinprøver taget på hospitaler ses i samme periode en højsignifikant stigning i prævalensen af ESBL-producerende *E. coli* og *K. pneumoniae* på 50-150%. CTX-M enzymer dominerer både hos *E. coli* (92%) og *K. pneumoniae* (89%) med CTX-M-15 som hyppigste med henholdsvis 60% og 76% af isolaterne. 43-54% af danske ESBL-producerende stammer har desuden nedsat følsomhed for gentamicin og ciprofloxacin [14].

Geografisk varierer forekomsten af ESBL blandt *K. pneumoniae* kraftigt mellem de forskellige regioner fra 0% til 33% i blodisolater fra 2009. Forskellene afspejler, at der på hospitaler i Region Hovedstaden og på Sydsjælland er set spredning af to ESBL-producerende *K. pneumoniae*-kloner, ST15 og ST16. ST16 har tidligere været årsag til et stort udbrud i Uppsala i Sverige, mens en ST15-stamme tidligere er set give udbrud i Ungarn [15]. For ESBL-producerende *E. coli*-isolater ses derimod en spredning i samfundet, herunder af den internationalt velkendte klon ST131 [16]. Således udgjorde ST131 36% af 115 ESBL-producerende *E. coli*-isolater indsamlet gennem 12 måneder i 2009/2010 på Klinisk Mikrobiologisk Afdeling, Hillerød Hospital.

Kilden til de extended

spectrum-betalaktamase-producerende stammer

Der er ikke tvivl om, at vi spiser os til en del ESBL-producerende organismer fra importeret udenlandsk kød og grøntsager [17, 18], men der er også fundet ESBL-producerende organismer i danske svin og senest i 27% af danske kyllingeflokkene [19, 20]. Herudover ses der en stor import af resistensgener via turisme. Store dele af befolkningen rejser som turister til Grækenland, Tyrkiet, Egypten, Thailand, Kina, Indien, m.fl., hvor de spiser den lokale mad og vender hjem med tarmen fuld af bakterier med eksotiske resistensgener. I to nye svenske undersøgelser påviste man således, at 24% af udlandsrejsende havde ESBL-producerende bakterier i deres fæces, når de vendte hjem [21, 22]. Tilsvarende fandt vi på Klinisk Mikrobiologisk Afdeling, Hillerød Hospital, i juli 2010 ESBL-producerende *E. coli* i indsendte fæcesprøver fra otte af 22 almen praksis-patienter, der havde diare efter udlandsophold. De kvantitative bidrag af hvert af ovenstående kendes imidlertid ikke.



TABEL 1

Blod- og urindyrkninger. Forekomsten af hhv. *Escherichia coli* og *extended spectrum*-betalaktamase (ESBL)-producerende *E. coli* samt *Klebsiella pneumoniae* og ESBL-producerende *K. pneumoniae* i tidsperioderne september-oktober 2007 og oktober 2009.

Prøvetype	Periode	Dyrkninger, n	Bakteriefund, n	ESBL		p-værdi ^a	
				n	%		
<i>E. coli</i>	Blod	2007	18.259	625	26	4,2	0,052
		2009	11.532	356	25	7,0	
	Urin (hospital)	2007	^b	6.791	157	2,3	< 0,0001
		2009		16.536	4.004	152	
	Urin (praksis)	2007	^b	4.966	74	1,5	0,0065
		2009		12.574	3.392	74	
<i>K. pneumoniae</i>	Blod	2007	18.259	160	8	5,0	0,0089
		2009	11.532	89	13	14,6	
	Urin (hospital)	2007	^b	1.078	71	6,6	0,0008
		2009		16.536	675	78	
	Urin (praksis)	2007	^b	513	14	2,7	0,0038
		2009		12.574	385	26	

a) χ^2 , tosidet, ændring fra 2007 til 2009.

b) For 2007-undersøgelsen haves kun det totale antal urinprøver 47.504 (ikke fordelt på hospital og praksis).

KOMMENTAR

Da antibiotikaforbruget er en væsentlig faktor for udvikling og selektion af resistens, er rationel anvendelse af antibiotika en meget væsentlig del af forebyggelsen af udbredelsen af ESBL-producerende bakterier, men befolkningens eksposition for resistente bakterier bør også begrænses.

Bremser resistensudviklingen ikke, må den empiriske behandling ved mistanke om sepsis og andre alvorlige infektioner snart ændres til et carbapenem. Dette er stærkt uheldigt af flere årsager, dels er carbapenemerne vores sidste generelt anvendelige antibiotikum over for resistente gramnegative stave – uden at der er udsigt til nye virksomme antibiotika inden for den næste dekade, dels er der allerede enterobakterier i bl.a. Grækenland, Italien, Indien m.fl. med betalaktamaser (f.eks. VIM, NDM-1, KPC m.fl.), som er resistente over for carbapenemer. Der er eksempler på, at danske patienter er inficeret med disse [23].

KONKLUSION

Fælles for både MRSA og ESBL-producerende enterobakterier synes at være en stadig strøm af resistente bakterier ind i landet gennem import af fødevarer og ved rejseaktivitet, og at der i landbruget er et tiltagende problem med reservoir af resistente bakterier i produktionsdyr med smitte til mennesker; begge forhold bør der sættes ind over for. Analogt med MRSA-

vejledningen bør der laves en handlingsplan for at reducere forekomsten af ESB-producerende enterobakterier.

KORRESPONDANCE: Robert Skov, Afdeling for Mikrobiologisk Overvågning og Forskning, Statens Serum Institut, Ørestads Boulevard 5, 2300 København S. E-mail: rsk@ssi.dk

ANTAGET: 11. oktober 2011

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

- Skov RL, Urth TR, Hansen DS. Methicillinresistente *S. aureus* og multiresistente Enterobacteriaceae. *Ugeskr Læger* 2007;169:4259-62.
- EPI-NYT uge 48/2008.
- David MZ, Daum RS. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: epidemiology and clinical consequences of an emerging epidemic. *Clin Microbiol Rev* 2010;3:616-87.
- Böcher S, Gervelmeyer A, Monnet DL et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: risk factors associated with community-onset infections in Denmark. *Clin Microbiol Infect* 2008;10:942-8.
- Voss A, Loeffen F, Bakker J et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in pig farming. *Emerg Infect Dis* 2005;12:1965-6.
- van Belkum A, Melles DC, Peeters JK et al. Methicillin-resistant and -susceptible *Staphylococcus aureus* sequence type 398 in pigs and humans. *Emerg Infect Dis* 2008;3:479-83.
- Li S, Skov RL, Han X et al. Novel types of staphylococcal cassette chromosome mec elements identified in clonal complex 398 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;6:3046-50.
- Bootsma MC, Wassenberg MW, Trapman P et al. The nosocomial transmission rate of animal-associated ST398 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J R Soc Interface* 2011;8:578-84.
- Ruhlmann CH, Kolmos HJ, Kristiansen JE et al. Svin som smittekilde til infektioner med methicillinresistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) hos mennesker. *Ugeskr Læger* 2008;170:3436.
- Hartmeyer GN, Gahrn-Hansen B, Skov RL et al. Pig-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: family transmission and severe pneumonia in a newborn. *Scand J Infect Dis* 2010;42:318-20.
- www.lahey.org/studies (21. juni 2011).
- Livermore DM, Canton R, Gniadkowski M et al. CTX-M: changing the face of ESBLs in Europe. *J Antimicrob Chemother* 2007;59:165-74.
- Kjerulf A, Hansen DS, Sandvang D et al. The prevalence of ESBL-producing *E. coli* and *Klebsiella* strains in the Copenhagen area of Denmark. *APMIS* 2008;116:118-24.
- Hansen DS, Schumacher H, Hansen F et al. Extended spectrum β -lactamase (ESBL) in Danish clinical isolates of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: prevalence, β -lactamase distribution, phylogroups and co-resistance. *SJID* 2011 (i trykken).
- Lester CH, Olsen SS, Jakobsen L et al. Emergence of extended-spectrum β -lactamase (ESBL)-producing *Klebsiella pneumoniae* in Danish hospitals; this is in part explained by spread of two CTX-M-15 clones with multilocus sequence types 15 and 16 in Zealand. *Int J Antimicrob Agents* 2011;38:180-2.
- Rogers BA, Sidjabat HE, Paterson DL. *Escherichia coli* O25b-ST131: a pandemic, multiresistant, community-associated strain. *J Antimicrob Chemother* 2011;66:1-14.
- DANMAP 2009. Use of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from food animals, foods and humans in Denmark. www.danmap.org/pdf/Files/Danmap_2009.pdf (23. juni 2011).
- Raphael E, Wong LK, Riley LW. Extended-spectrum beta-lactamase gene sequences in gram-negative saprophytes on retail organic and nonorganic spinach. *Appl Environ Microbiol* 2011;77:1601-7.
- Jørgensen CJ, Cavaco LM, Hasman H et al. Occurrence of CTX-M-1-producing *Escherichia coli* in pigs treated with ceftiofur. *J Antimicrob Chemother* 2007;59:1040-2.
- Agersø Y. Fund af ESBL-bakterier i danske kyllinger. <http://www.food.dtu.dk/Default.aspx?ID=12968&PID=86105&NewsID=2117> (21. juni 2011).
- Tham J, Odenholt I, Walder M et al. Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in patients with travellers' diarrhoea. *Scand J Infect Dis* 2010;42:275-80.
- Tängdén T, Cars O, Melhus A et al. Foreign travel is a major risk factor for colonization with *Escherichia coli* producing CTX-M-type extended-spectrum beta-lactamases: a prospective study with Swedish volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54:3564-8.
- Hammerum AM, Hansen F, Lester CH et al. Detection of the first two *Klebsiella pneumoniae* isolates with sequence type 258 producing KPC-2 carbapenemase in Denmark. *Int J Antimicrob Agents* 2010;35:610-2.

Rationel antibiotikabehandling kan opnås ved audit og undervisning

Lars Bjerrum¹, Bente Gahrn-Hansen², Hans Jørn Kolmos² & Anders Munck³

STATUSARTIKEL

1) Institut for Folkesundhedsvidenskab, Afdeling for Almen Medicin og Forskningsenheden for Almen Praksis, Københavns Universitet, 2) Klinisk Mikrobiologisk Afdeling, Odense Universitetshospital, og 3) Audit Projekt Odense, Forskningsenheden for Almen Praksis i Odense, Syddansk Universitet

Antibiotika adskiller sig fra andre lægemidler ved, at deres virkning ikke er rettet mod symptomerne, men derimod direkte mod sygdommens årsag: de mikroorganismer, som forårsager infektionen. For at vi kan kalde en antibiotikabehandling rationel, må der derfor være en begrundet mistanke om, at sygdommen er forårsaget af bakterier. Denne mistanke baseres ofte alene på patientens kliniske tilstand, men bør, hvor det er muligt, suppleres med mikrobiologisk diagnostik for at undgå overbehandling og samtidig sikre, at den antibiotiske behandling rettes så præcist som muligt imod den mistænkte mikroorganisme.

ANTIBIOTIKAFORBRUG OG -RESISTENS

Forekomsten af antibiotikaresistente bakterier er nøje

korreleret med forbruget af antibiotika [1]. Der er i Danmark en stigende forekomst af resistente bakterier og et stigende forbrug af antibiotika såvel på hospitalerne som i primærsektoren [2]. Inden for de seneste ti år er antibiotikaforbruget i Danmark steget fra ca. 14 definerede døgndoser (DDD) pr. 1.000 indbyggere pr. døgn i 2001 til ca. 19 DDD pr. 1.000 indbyggere pr. døgn i 2010.

Størstedelen af alle infektioner behandles i almen praksis, og de praktiserende læger er ansvarlige for omkring 90% af al antibiotikabehandling. I almen praksis anvender man overvejende smal-spektrede antibiotika som fenoxymethylpenicillin. Hospitalerne tegner sig for de resterende 10% af antibiotikabehandlingen, og her er der især tale om