

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | SEKUNDÆRPUBLIKATION

I Vejle har man netop påvist, at et stort udbrud af hospitalserhvervet MRSA kan bringes under kontrol ved brug af effektiv screeningpolitik, isolation af patienter, der er mistænkt for at være eller er bærere af MRSA, og fokus på personalets kompliance. Tilsvarende har man i Nordjylland påvist, at man med iværksættelse af smitteopsporing, identifikation af smittede personer og behandling af bærertilstand kan bekæmpe MRSA i primærsektoren [10]. Behandling af MRSA-bærertilstand er derfor indbygget i vejledningen om forebyggelse af MRSA [3].

### Afslutning/konklusion

Forekomsten af multiresistente bakterier er stigende også i Danmark og giver i stigende omfang problemer både på sygehuse og i primærsektoren. Det vigtigste problem er dog, at den øgede forekomst er en direkte trussel mod den danske antibiotikapolitik. Hertil kommer, at antallet af nye antibiotika, der er under udvikling til behandling af MRB, er meget få, og specielt for flere af de multiresistente gramnegative bakterier er der ingen nye antibiotika under udvikling. MRB bør derfor fortsat bekæmpes uden tøven ved hjælp af en rationel antibiotikapolitik og en bevidst prioriteret indsats i forhold til efterlevelse af de generelle hygiejniske forholdsregler.

Udviklingen for både MRSA-, quinolon- og bredspektret  $\beta$ -laktamresistente enterobakterier ligner på mange måder hinanden. Fremkomsten af resistenselementer, der ikke reducerer bakteriernes fitness og derved er mindre afhængige af et

højt selektionspres og lettere spredes horisontalt, har bevirket en markant ændret epidemiologi. En stigende forekomst af disse resistensmekanismer i primær praksis vil føre til et stigende antal introduktioner på sygehuse og derved også en stigning i antallet af nosokomielle infektioner.

Korrespondance: Robert L. Skov, Stafylokoklaboratoriet, Statens Serum Institut, DK-2300 København S. E-mail: rsk@ssi.dk

Antaget: 12. juli 2007

Interessekonflikter: Ingen angivet

### Litteratur

1. Boyce JM, Cookson B, Christiansen K et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Lancet Infect Dis* 2005;5:653-63.
2. Lee SM, Ender M, Adhikari R et al. Cost of *Staphylococcal* Cassette Chromosome *mec* in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* by way of continuous culture. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:1497-9.
3. Sundhedsstyrelsen. Forebyggelse af spredning af MRSA, vejledning 2006. København: Sundhedsstyrelsen, 2006.
4. Paterson DL, Bonomo RA. Extended-spectrum beta-lactamases: a clinical update. *Clin Microbiol Rev* 2005;18:657-86.
5. Livermore DM, Canton R, Gniadkowski M et al. Changing the face of ESBLs in Europe. *J Antimicrob Chemother* 2007;59:165-74.
6. Kjerulf A, Hansen DS, Sandvang D et al. The prevalence of ESBL producing *E. coli* and *Klebsiella* strains in the Copenhagen area of Denmark. *Eur Soc Clin Microb Infect Dis* (i trykken).
7. Robicsek A, Jacoby GA, Hooper DC. The worldwide emergence of plasmid-mediated quinolone resistance. *Lancet Infect Dis* 2006;6:629-40.
8. Statens Serum Institut. Råd & anvisninger om forholdsregler ved isolation. 3. udg. København: Statens Serum Institut, 1996.
9. Pittet D, Hugonnet S, Harbarth S et al. Effectiveness of a hospital-wide programme to improve compliance with hand hygiene. *Infection Control Programme*. *Lancet* 2000;356:1307-12.
10. Urth T, Juul G, Skov R et al. Spread of a methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ST80-IV clone in a Danish community. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005;26:144-9.

## Nosokomial Legionella-infektion

### Opgørelse fra det tidligere Københavns Amt 2000-2004 - sekundærpublikation

Overlæge Jette Bangsborg, overlæge Jens Otto Jarlöv & seniorforsker Søren A. Uldum

Herlev Hospital, Klinisk-mikrobiologisk Afdeling, og Statens Serum Institut, Afdeling for Bakteriologi, Mykologi og Parasitologi

### Resume

Smitte fra hospitalsvand med *Legionella* kan give alvorlig pneumoni hos indlagte patienter. I artiklen præsenteres resultater fra det tidligere Københavns Amt, hvor antallet af nosokomielle (N) og muligt nosokomielle (MN) tilfælde af *Legionella*-infektion er opgjort for perioden 2000-2004. I alt 27 af 81 diagnosticerede

tilfælde var N eller MN, en relativ forekomst, som signifikant overgår tallet for resten af landet. Letaliteten var (ikke-signifikant) lavere end i resten af landet. Mulige årsager til disse diskrepanser diskuteres.

Infektioner med *Legionella*-species kan opstå i forbindelse med indlæggelse på et hospital ved smitte med bakterier, der koloniserer hospitalets vandsystem. Hyppigst er *L. pneumophila* som sygdomsårsag, sjældnere er andre arter. Smittemåden er formentlig aspiration efter indtagelse af kontamine-

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | SEKUNDÆRPUBLIKATION

ret drikkevand, men også inhalation af bakterieholdige aerosoler fra f.eks. vandhaner og brusere kan føre til infektion. Biofilmdannelse i vandrørene med mulighed for periodevis frigørelse af store mængder bakterier ved ændringer i vandstrømmen er en udtalt risikofaktor [1].

Immunsupprimerede patienter er en særlig risikogruppe, og der er både i udlandet og i Danmark beskrevet hospitalsmitte til organtransplanterede patienter [2, 3]. På grund af risikoen for sygehuserhvervede infektioner udgået fra vand er det foreslået, at indlagte patienter med særlig infektionsfølsomhed ikke udsættes for hospitalsvand, men kun får sterilt drikkevand og undgår at tage brusebad [4].

I det følgende beskrives erfaringer med nosokomial *Legionella*-infektion i det tidligere Københavns Amt. Da *Legionella*-infektion er en anmeldelsespligtig sygdom, fandt vi det interessant at sammenligne resultater fra amtets Klinisk-mikrobiologiske Afdeling (KMA) på Herlev Hospital med landsdækkende data for tilfælde indberettet til Epidemiologisk Afdeling, Statens Serum Institut (SSI). Da SSI også på Afdelingen for Bakteriologi, Mykologi og Parasitologi (ABMP) udfører diagnostik for *Legionella*-infektion og modtager *Legionella*-isolater fra landets klinisk mikrobiologiske afdelinger, opgøres også det årlige antal af laboratorieverificerede tilfælde af *Legionella*-infektioner for hele landet.

### Metoder

KMA betjener tre hospitaler i det tidligere Københavns Amt (619.000 indbyggere) (Gentofte Hospital, Herlev Hospital og Glostrup Hospital med i alt ca. 2.300 sengepladser) med diagnostisk service og infektionshygiejnisk rådgivning. Diagnostik for *Legionella*-infektion udføres med en *in-house* multiplex polymerasekædereaktion (PCR), der er appliceret på luftvejsmateriale. Alle PCR-positive patientprøver bliver efterfølgende dyrket på et specialmedium. *Legionella*-urin-antigen-test (LUT) blev udført med *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA)-metode (BioTest, Dreieich, Tyskland) indtil 2003, herefter med BinaxNow (Binax, Scarborough, MA, USA). Antistofbestemmelse udføres på ABMP med indirekte immunfluorescens. Smitteopsporing blev foretaget med udhentning af vandprøver (1 l) fra koldt og varmt vandhanevand på patientens stue og fra brusere i det tilstødende badeværelse. Vandprøver blev sendt og modtaget på ABMP på indsamlingsdagen. Filtrering og dyrkning foretages efter ISO-standard. Serotypning blev foretaget med monoklonale antistoffer mod lipopolysaccharid. DNA-typning til sammenligning af patient- og vandisolater blev udført med restriktions-enzymanalyse.

*Legionella*-infektion blev diagnosticeret med positiv PCR og/eller positiv LUT og/eller signifikant titerstigning i antistofniveau. Verificeret *Legionella*-infektion kræver efter internationale retningslinjer positiv dyrkning, positiv LUT eller signifikant titerstigning i antistofniveau. Hvis sygdomsdebut i form af symptomer på pneumoni forekom mere end ti dage

efter indlæggelse eller mindre end to dage efter udskrivelse, blev tilfældet betraget som sikkert nosokomielt (N). Med sygdomsdebut 2-10 dage efter indlæggelse eller udskrivelse blev tilfældet betraget som muligt nosokomielt (MN).

Diagnostiske resultater og kliniske data, herunder sygdomsdebut og patientens færden, blev udhentet fra laboratorieinformationssystemet på KMA (ADBakt, Autonik, Sverige) og i enkelte tilfælde fra patientjournaler for perioden fra den 1. januar 2000 til den 31. december 2004. Letalitet bedømtes som dødsfald i umiddelbar tilslutning til infektionen (inden for 14 dage efter sygdomsdebut).

Til sammenligning med landsdata blev der anvendt årlige opgørelser over anmeldte og laboratorieverificerede tilfælde af *Legionella*-infektion, publiceret i EpiNyt. Til sammenligning af den relative forekomst af nosokomielle tilfælde og letalitet blev der anvendt  $\chi^2$ -test.

### Resultater

Enogfirs patienter blev i perioden 2000-2004 diagnosticeret med *Legionella*-infektion i det tidligere Københavns Amt. Syvogtyve patienter (33%) blev klassificeret som enten N (21 patienter) eller MN (seks patienter). Seks af disse patienter (22%) døde af eller med *Legionella*-infektion. Toogtyve patienter havde underliggende grundsygdomme. Gennemsnitsalderen var  $64,1 \pm 13,8$  år. Af de 27 tilfælde med nosokomial *Legionella*-infektion blev 18 (66%) verificeret med enten dyrkning, positiv LUT eller signifikant titerstigning. Ni patienter havde udelukkende positiv PCR. I dyrkningspositive tilfælde ( $n = 13$ ) blev der fundet vækst af *L. pneumophila*-serogruppe (sg) 1 hos seks patienter, *L. pneumophila* sg 3 hos en patient, *L. pneumophila* sg 6 hos to patienter, *L. pneumophila* sg 12 hos to patienter, *L. pneumophila* sg 15 hos en patient og *L. micdadei* hos en patient. Hos en patient fandt man både *L. bozemanii* og *L. pneumophila* sg 3.

To udbrud med hhv. seks patienter og tre patienter forekom på to forskellige afdelinger på to hospitaler. De 18 øvrige patienter kom fra ni andre afdelinger. Smitteopsporing blev udført i 11 tilfælde med påvisning af samme DNA-subtype hos patienten og i hospitalsvandet i ti af disse tilfælde.

I **Tabel 1** er angivet patienter, der havde nosokomial *Legionella*-infektion i det tidligere Københavns Amt og var diagnosticeret på KMA. For to af patienterne blev diagnosen dog stillet med antistofbestemmelse på SSI. Desuden er der vist data for anmeldte tilfælde af *Legionella*-infektion på landsplan. Sammenlignes KMA-data med landsresultater opgjort på SSI i samme periode, findes en overrepræsentation af nosokomielle (N + MN) tilfælde diagnosticeret på de tre hospitaler i forhold til tilfælde diagnosticeret i resten af landet. I landsdata fratrukket KMA-data er der således en forekomst på 12% over for 33%. Denne forskel er højsignifikant ( $p < 0,001$ ). I perioden døde på landsplan 23 af de patienterne, der var blevet indberettet med nosokomial *Legionella*-infektion, hvilket svarer til en letalitet på 31% for hele landet. Leta-

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | SEKUNDÆRPUBLIKATION

**Tabel 1.** Oversigt over tilfælde af *Legionella*-infektion i hele landet og i det tidligere Københavns Amt. Antal tilfælde pr. mio. år er beregnet ud fra indbyggertal i Danmark på 5,4 mio. og i det tidligere Københavns Amt på 0,62 mio.

	2000	2001	2002	2003	2004	Total	Pr. mio. pr. år
Anmeldte tilfælde af <i>Legionella</i> -infektion i Danmark (SSI) . . . . .	92	103	96	90	98	479	17,7
Anmeldte tilfælde af N og MN tilfælde af <i>Legionella</i> -infektion i Danmark (SSI) . . . . .	15	16	18	15	10	74	2,7
Laboratorieverificerede tilfælde af <i>Legionella</i> -infektion (polymerasekædereaktion og/eller <i>Legionella</i> -urin-antigen-test-positive (KMA Herlev)) . . . . .	8	22	21 <sup>a</sup>	15	15	81	43,5
N og MN tilfælde af <i>Legionella</i> -infektion (KMA, Herlev) . . . . .	1	4	8 <sup>a</sup>	7	7	27	8,7

N = nosokomielle; MN = muligt nosokomielle; SSI = Statens Serum Institut; KMA = Klinisk mikrobiologisk Afdeling.

a) For to patienter, der var indlagt på hospital i det tidligere Københavns Amt, blev diagnosen stillet på SSI ud fra en signifikant stigning i antistoffer.

liteten var lavere for patienter, der var blevet diagnosticeret i KMA, end i den øvrige del af landet (22% vs. 36%), men denne forskel er ikke statistisk signifikant ( $p = 0,30$ ).

Ved en gennemgang af landstallene for 2000-2004 fandt vi, at i alt 52 ud af 466 laboratorieverificerede tilfælde ikke var anmeldt, hvilket svarer til en underrapportering på 11%.

### Diskussion

Den høje andel af N- og MN-tilfælde blandt det samlede antal *Legionella*-infektioner diagnosticeret på KMA i forhold til det tilsvarende tal for resten af landet er påfaldende. Forklaringer på forskellen kunne måske søges i større risiko på de hospitaler, der er omfattet af undersøgelsen (højere kolonital, mere virulente *Legionella*-stammer, mere infektionsfølsomme patienter etc.). Vi har dog ikke data, der underbygger en sådan hypotese. I en dansk undersøgelse fra 1995 blev der fundet vækst af *Legionella* på 12 ud af 12 sygehuse med kimtæl på op til  $3 \times 10^4$  cfu/l [5]. I vores materiale lå de fleste kimtælsbestemmelser i størrelsesordenen  $10^2$ - $10^4$ . Selv om der er foreslået forskellige reaktionsniveauer baseret på kimtælsbestemmelser [6], må det understreges, at der ikke er nogen direkte sammenhæng mellem kolonital og infektionsrisiko. Ved fund af høje *Legionella*-kimtæl er det dog oplagt at gennemgå vandsystemet for u hensigtsmæssige konstruktions- og temperaturforhold og søge sådanne udbedret.

En anden mulighed er større opmærksomhed på *Legionella*-infektion, hyppigere rekvisition af undersøgelse for *Legionella* og dermed flere diagnosticerede tilfælde i det tidligere Københavns Amt end i resten af landet. I flere arbejder har man da også godtgjort, at antallet af påviste *Legionella*-infektioner er nøje sammenhængende med klinikerens mistanke om sygdommen og rekvisition af relevant diagnostik [7]. Tidlig diagnostik og iværksættelse af relevant behandling med makrolid eller quinolon er afgørende for sygdommens udfald, og det er fristende at forklare den lavere letalitet hos de patienter, der er diagnosticeret på KMA, med øget opmærksomhed og rettidig udredning for *Legionella*-infektion. Man må også gå ud fra, at en lavere tærskel for diagnostik vil opsamle flere lette tilfælde med lav letalitet. Forskellen

i letalitet ved infektioner i det tidligere Københavns Amt og i resten af landet var ikke statistisk signifikant. Imidlertid kan letaliteten for tilfælde i landet som helhed meget vel være underestimeret, da dødsfald ikke er indsamlet systematisk på SSI, men tilfældigt efter oplysninger fra anmeldelser eller i forbindelse med kontakt til hospitalsafdelingen med diagnostisk resultat.

Opgørelsen underbygger, at undersøgelse af luftvejssekret med PCR og efterfølgende dyrkning er den vigtigste diagnostiske metode. Halvdelen af de dyrkningsverificerede tilfælde var forårsaget af non-*L. pneumophila* sg 1, som ikke kan påvises med LUT, idet denne er specifik og sensitiv for *L. pneumophila* sg 1, men ikke for andre serogrupper eller arter. Desuden er dyrkning en nødvendig del af smitteopsporingen til sammenlignende typebestemmelse af patient- og vandisolater.

Forebyggelse af nosokomial *Legionella*-infektion er kompleks, men vigtig, ikke mindst på grund af sygdommens høje letalitet. Bedømt over en årrække ser det ikke ud til, at forekomsten af nosokomial *Legionella*-infektion er stigende, idet antallet i Danmark har ligget stabilt under 20 pr. år uden stigningstendens. Af Tabel 1 fremgår det, at de nosokomielle tilfælde i det tidligere Københavns Amt har udgjort en stadig stigende andel af tilfældene på landsplan over årene 2000-2004 (7-70%) på trods af betydelige infektionsforebyggende tiltag (udskiftning af varmtvandsbeholdere med varmevekslere, hævelse af varmtvandstemperaturen, desinfektion af bruserhoveder og -slinger, restriktioner i brug af vandhanevand for risikopatienter og på en enkelt afdeling påsætning af point-of-care (*Legionella*)-filtre på brusere og vandhaner [8]). Denne tendens synes imidlertid at være brudt i 2005, hvor andelen var fire nosokomielle tilfælde i det tidligere Københavns Amt mod 12 i hele landet.

Selv om man forudsætter en vis underrapportering som anført, hører registreringen af tilfælde og smitteopsporing i Danmark formentlig til de mest effektive i Europa. Det må dog stadig understreges, at indlagte patienter med nyopstået pneumoni bør udredes for *Legionella*-infektion med PCR-undersøgelse af luftvejsmateriale, medmindre en anden oplagt årsag er påvist.

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Korrespondance: *Jette Bangsborg*, Klinisk-mikrobiologisk Afdeling 75K2, Herlev Hospital, DK-2730 Herlev. E-mail: jeban@heh.regionh.dk

Antaget: 2. november 2007  
Interessekonflikter: Ingen angivet

This article is based on a study first reported in Cianciotto N et al, red. Legionella: State of the Art 30 Years after Its Recognition. ASM Press, 2006.

## Litteratur

1. Exner M, Kramer A, Lajoie L et al. Prevention and control of health care-associated waterborne infections in health care facilities. *Am J Infect Contr* 2005;33 (suppl 1):S26-S40.
2. Gahrn-Hansen B, Uldum SA, Schmidt J et al. Nosokomial Legionella pneumophila på en nefrologisk afdeling. *Ugeskr Læger* 1995;157:590-4.
3. Bangsborg JM, Uldum S, Jensen JS et al. Nosocomial legionellosis in three heart-lung transplant patients: case reports and environmental observations. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1995;14:99-104.
4. Anaissie EJ, Penzac SR, Dignani MC. The hospital water as a source of nosocomial infections: a plea for action. *Arch Int Med* 2003;163:1483-92.
5. Asbjørn J, Andersen HK. Legionella pneumophila i det varme brugsvand på danske sygehuse og institutioner. *Ugeskr Læger* 1995;157:586-90.
6. Jeppesen VF, Jeppesen C, Pringler N et al. Forekomst af Legionella – risikovurdering. Miljøstyrelsen 2004; Miljøprojekt nr. 897.
7. Kool JL, Fiore AF, Kioski CM et al. More than 10 years of unrecognized nosocomial transmission of Legionnaires' disease among transplant patients. *Inf Contr Hosp Epidemiol* 1998;19:898-904.
8. Hall J, Hodgson G, Kerr KG. Provision of safe water for immunocompromised patients in hospital. *J Hosp Infect* 2004;58:155-8.

# Urinvejsinfektioner – forekomst, årsager og forebyggelse

Cand.scient. Christian Stab Jensen & professor Steen Walter

Statens Serum Institut, Afdelingen for Antibiotikaresistens og Sygehushygiejne, og  
Odense Universitetshospital, Urologisk Afdeling L

Urinvejsinfektioner (UVI) kan defineres på flere måder. Klinisk konstateres sygdommen oftest ved svie eller smerter ved vandladning (dysuri/stranguri), som er de hyppigste symptomer ved blærebetændelse (cystitis). Andre symptomer kan være hyppig vandladningstrang (pollakisuri), bydende vandladningstrang (*urge*-inkontinens) eller pus i urinen (pyuri). Lændesmerter, suprapubisk ømhed og høj svingende feber indikerer, at infektionen har spredt sig til nyrebækkenet eller nyren (pyelitis og pyelonefritis). Børn under fem år har ofte mindre karakteristiske symptomer såsom slaphed, irritabilitet, nedsat appetit og opkastning. Hos svækkede og konfuse ældre kan UVI være svær at diagnosticere, og manglende symptomer udelukker ikke UVI. Særlige forhold gør sig gældende ved graviditet, idet bakteriuri kan give alvorlig nyrebækkenbetændelse omkring fødselstidspunktet.

For patienter med abnorm urogenital anatomi og/eller funktion, immunkompromitterede og immunsupprimerede patienter samt hos patienter, der skal have foretaget urogenitale operationer, er der særlige forhold, som gør sig gældende. Bakteriuri hos disse patienter har stor sandsynlighed for at give UVI og eventuelt hæmaturi, hvorfor de oftest bør behandles profylaktisk med antibiotika [1].

Ved urindyrkning, som bør vise vækst af bakterier ( $\geq 10^5$  ml urin), vil *E. coli*, *Enterococcus sp* eller *Klebsiella sp* være de hyppigst forekommende. Mere upålidelig i diagnosticeringen

er brugen af urinstiks, som kan vise positiv reaktion for nitrit og leukocytter. Desuden vil der være moderat forhøjet leukocytal og C-reaktivt protein. Den korrekte diagnosticering af UVI bør ideelt bygge på et helhedsindtryk, som omfatter patientens symptomer, objektive fund og laboratoriefund som urinanalyser og dyrkningsresultater samt udelukkelse af andre infektioner.

## Epidemiologi, mortalitet og økonomiske aspekter

UVI er en meget hyppig sygdom, som især rammer raske kvinder. Abnorm urogenital anatomi og/eller funktion af urinvejene hos børn samt besværet urinafløb hos ældre patienter disponerer til UVI, og i disse grupper dominerer

### Faktaboks

Anlæggelse af et kateter i urinvejene kan være indiceret ved:

1. Behov for måling af diurese hos alvorligt syge patienter eller under en operation
2. Langvarige operationer, hvor det er vigtigt, at blæren ikke bliver overfyldt
3. Operationer, hvor det er nødvendigt, at blæren er tom
4. Hæmaturi, hvor der kan være koagler og derfor behov for blæreskylning
5. Urinretention, specielt i akutte tilfælde. Kan ofte fortsætte som ren intermitterende kateterisation
6. Kronisk retention. Behandles dog bedst, hvis det er muligt, med ren intermitterende kateterisation
7. Desuden er der i enkelte tilfælde af urininkontinens behov for kateter *à demeure* eller intermitterende kateterisation for at undgå hudproblemer eller lignende