

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

som niveauer i immunsystemstatus. Indretning og tilrettelæggelse af arbejdsprocedurer bør således grundlæggende rettes mod både at forebygge overførsel af smitte fra patienten til miljøet og omvendt samt fra patient til behandler og omvendt.

Generelle anvisninger på en dokumenteret infektionshygiejnisk praksis rettet mod forebyggelse af krydssmitte i almen lægepraksis vil hermed være som vist i Tabel 1.

Det er til enhver tid ledelsens ansvar at have en god hygiejnestandard – dette dokumenteres ved nedskrevne og opdaterede retningslinjer, der er kendt af personalet!

Korrespondance: *Jette Holt*, Statens Serum Institut, Det Centrale Afsnit for Sygehushygiejne, DK-2300 København S. E-mail: jho@ssi.dk

Antaget: 25. oktober 2007

Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. Farrow SC, Zeuner D, Hall C. Improving infection control in general practice. *J Royal Soc Prom Health*, 1999;119:17-22.
2. Korsholm H, Ibsen A, Hartzen SH et al. Hygiejne i almen praksis. *Ugeskr Læger* 2000;162:4261-4.
3. Wackerhausen S. Humanisme, professionsidentitet og uddannelse i sundhedsområdet. København: Hans Reitzels Forlag, 2002.
4. Sundhedsstyrelsen. Vejledning om human immundefekt virus HIV og forebyggelse af blodbåren smitte. København: Sundhedsstyrelsen, 1992.
5. Dansk Standard. Styring af infektionshygiejne i sundhedssektoren. Del 2: Krav til håndhygiejne. København: Dansk standard DS 2451-2. 2001.
6. Drummond DC, Skidmore AG. Sterilization and disinfection in the physician's office. *Can Med Assoc J* 1991;145:937-43.
7. Holt J. Hygiejne i almen lægepraksis I. *Månedsskr Prakt Lægegern* 2004;82:1315-9.
8. Holt J. Hygiejne i almen lægepraksis II. *Månedsskr Prakt Lægegern* 2004;82:1433-7.
9. Holt J. Hygiejne i almen lægepraksis III. *Månedsskr Prakt Lægegern* 2005;83:63-8.
10. Neely N, Sittig DF. Basic microbiology and infection control information to reduce the potential transmission of pathogens to patients via computer hardware. *JAMA* 2002;9:500-8.

Methicillinresistente *S. aureus* og multiresistente Enterobacteriaceae

To af de mest betydningsfulde resistensproblemer i Danmark

Overlæge Robert L. Skov,
hygiejnesygeplejerske Tinna Ravnholt Urth &
overlæge Dennis Schrøder Hansen

Statens Serum Institut, Stafylokoklaboratoriet,
Aalborg Sygehus, Klinisk Mikrobiologisk Afdeling, og
Nordsjællands Hospital, Klinisk Mikrobiologisk Afdeling

Forekomsten af multiresistente bakterier (MRB) er globalt stigende, og resistens forekommer hos et stadigt større antal arter; både hos grampositive bakterier som stafylokokker, enterokokker og pneumokokker, hos gramnegative bakterier som enterobakterier (»tarmbakterier«), pseudomonas, acinetobacter og gonokokker samt hos mykobakterier specielt *Mycobacterium tuberculosis* (TB). Selv om resistensniveauet i Danmark fortsat er relativt lavt, ses der også her en klar stigning i antallet af MRB. I denne artikel fokuseres der på to af de mest betydende resistente bakterier i Danmark: methicillinresistente *Staphylococcus aureus* (MRSA), hvis antal er tidoblet på mindre end ti år, samt β -laktam- og quinolonresistente enterobakterier, der synes at være i stigning, og over for hvilke behandlingsmulighederne er stærkt begrænsede. Herudover gennemgås de infektionsprofy-

laktiske forholdsregler, der er af afgørende betydning for at mindske smittespredning med disse bakterier.

Methicillinresistente *S. aureus*

MRSA forårsager nu over 40-50% af *S. aureus*-infektioner i en lang række lande [1]. Samtidig har epidemiologien ændret sig markant fra stort set udelukkende at være en sygehusinfektion til, at der i betydeligt omfang ses transmission og infektioner også uden for sygehusene. Årsagen hertil er en ændring i den mobile genkassette, der bærer *mecA*-genet, som koder for methicillinresistens, kaldet Staphylococcal Cassette Chromosome *mec* (SCC*mec*). Fremkomst af mindre SCC*mec*-kassetter (SCC*mec*-type IV og V) har to afgørende konsekvenser; de mindre kassetter introduceres hyppigere end de større i hidtil følsomme *S. aureus*-stammer, og de reducerer ikke stafylokokkernes væksthastighed, hvorfor de ikke så let udkonkurreres af normalfloraen. Disse nye MRSA-typer bæres derfor længere og er mindre afhængige af antibiotikaselektionspres for at overleve [2].

I modsætning til i næsten alle andre lande har man i Danmark sammen med de øvrige nordiske lande og Holland holdt forekomsten af MRSA under 1% i de seneste 25 år. Dette skyldes flere faktorer, der inkluderer et lavt forbrug af anti-

Faktaboks

Forekomsten af multiresistente bakterier (MRB) er globalt stigende. Selv om resistensniveauet i Danmark fortsat er relativt lavt, er der set en klar stigning i antallet af MRB.

Methicillinresistente *S. aureus* (MRSA), samt β -laktam- og quinolonresistente enterobakterier er 2 af de mest betydende resistente bakterier i Danmark.

Overholdelse af infektionsprofylaktiske forholdsregler er af afgørende betydning for at mindske smittespredning med disse bakterier.

biotika, konsekvent håndtering af MRSA-positive patienter på hospitaler, men også at MRSA før fremkomsten af de nye små SCC $_{mec}$ -kassetter kun overlevede kort uden for sygehusenes selektive miljø.

Gennem de seneste ti år er der imidlertid set en betydelig stigning fra ca. 50 nye MRSA-positive personer årligt i slutningen af 1990'erne til 706 nye tilfælde i 2006. Epidemiologien er samtidig skiftet også i Danmark og har ført til, at MRSA-infektioner i stadig større omfang ses i primærsektoren. I perioden 2004-2006 blev ca. 70% af MRSA-infektionerne diagnosticeret i primærsektoren, og hos ca. 30% havde personen ikke haft kendt kontakt til hospitaler eller plejehjem inden for det seneste år. Infektioner erhvervet i primærsektoren domineres af hud- og bløddelsinfektioner og findes i modsætning til hospitalserhvervede MRSA-infektioner ofte hos børn og yngre voksne.

Der findes i dag en række behandlingsalternativer til dicloxacillin ved MRSA-infektioner, men disse er dog ofte meget dyrere, mindre potente og ikke sjældent forbundet med flere bivirkninger. Det største problem er imidlertid, at resistensen over for alle β -laktam-antibiotika og ofte gentamicin gør, at den nuværende empiriske behandling af alvorlige infektioner ikke altid dækker MRSA. Såfremt forekomsten af MRSA ikke holdes nede, kan det blive nødvendigt, at den empiriske behandling også skal dække MRSA, hvilket vil føre til et kraftigt stigende antibiotikaforbrug, som vil øge resistensspiralen. Fremkomsten af MRSA, der er resistente over for vancomycin (VRSA) i USA er et eksempel på dette.

Fortsat konsekvent håndtering af MRSA både på hospitaler og i primærsektoren er af afgørende betydning for at holde forekomsten af MRSA nede og ikke mindst for at kunne fastholde den danske antibiotikapolitik. Som konsekvens heraf har Sundhedsstyrelsen i november 2006 på baggrund af oplæg fra en bredt sammensat ekspertgruppe indført nationale retningslinjer for håndtering af MRSA både i primærsektoren og på sygehuse samt gjort fund af MRSA individuelt anmeldelsespligtig [3].

Gramnegative bakterier

Herhjemme har enterobakterier som *E. coli* og *Klebsiella*-arter været næsten uniformt følsomme over for gentamicin, ciprofloxacin og cefuroxim. Sådan er det ikke uden for landets grænser.

Den vigtigste antibiotikagrube, β -laktamerne, er under pres fra et stadigt stigende antal β -laktamaser, der inkluderer kromosomale og plasmidbårne AmpC-enzymmer og metallo-enzymmer, men p.t. er truslen størst fra de *extended spectrum* β -lactamase (ESBL)-producerende enterobakterier. ESBL-enzymmerne er bredspektrede plasmidbårne enzymmer, der kan nedbryde både penicilliner og cefalosporiner [4]. De første ESBL-enzymmer var mutationer af TEM-1- og SHV-1-enzymmerne, som giver ampicillinresistens hos *E. coli* og *K. pneumoniae*, men udviklingen er gået stærkt, og p.t. er der beskrevet over 250 ESBL-enzymmer fra disse familier. Inden for de senere år er der fremkommet en ny familie, CTX-M-enzymmerne, som har spredt sig epidemisk både i Europa og i USA [5]. Epidemiologien har hermed ændret sig; hvor ESBL-producerende enterobakterier tidligere primært forårsagede infektioner hos hospitaliserede patienter, ses der nu oftere komplicerede urinvejsinfektioner hos patienter i almen praksis. Fra Skandinavien er der netop beskrevet to store hospitalsudbrud med CTX-M-15-producerende *E. coli* og *K. pneumoniae* på Rogaland Sentral Sykehus i Norge og på Uppsala Akademiske Sjukhuset i Sverige.

I Danmark er der fra midten af 1990'erne lejlighedsvis fundet ESBL-producerende enterobakterier ofte i forbindelse med overflytning af patienter fra højendemiske områder, f.eks. Frankrig og Spanien.

Herhjemme ses dog samme tendenser som ovenfor beskrevet. Blandt 380 konsekutive urinisolater fra 2003 på Hvidovre Hospital var prævalensen af ESBL-producerende *E. coli* 0,8% [6], sammenlignelige tal fra marts 2006 viste en prævalens på 1,1%. Foreløbige undersøgelser af 99 danske formodede ESBL-producerende isolater fra foråret 2006 viser, at 80% af disse producerer et CTX-M-enzym.

Resistensen over for quinoloner (f.eks. ciprofloxacin) er hastigt stigende, ligesom forbruget af quinoloner i de senere år er øget kraftigt ikke mindst i almen praksis efter udløb af patent og introduktion af kopipræparater. Quinolonerne store popularitet kan tilskrives deres gode effekt, få bivirkninger, lave pris og ikke mindst muligheden for peroral administration. Tidligere mente man, at resistens over for quinolonerne kun forekom som kromosomalt betingede receptorændringer i DNA-vedligeholdelsesenzymmer (topoisomeraser), hvorfor denne resistens kun kunne spredes sammen med bakterierne (vertikal spredning). Denne resistensmekanisme er fortsat den væsentligste, men nu ved man, at der findes adskillige andre resistensmekanismer; effluksmekanismer hvor quinolonerne aktivt pumpes ud af cellerne, gener (*qnrA/B/S*) som koder for proteiner, der beskytter DNA mod binding af quinolonerne, og en variant af et aminoglykosidmodificerende enzym

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

(AAC(6)-1b-CR), som ud over aminoglykosider også inaktiverer visse quinoloner [7]. Mutationer i topoisomeraserne forekommer relativt hyppigt under behandling (førstetrinsmutanter), men der skal normalt to mutationer til, før der udvikles manifest resistens. De omtalte nye resistensmekanismer medfører i sig selv kun lav grad af resistens, men sammen med en førstetrinsmutation i topoisomeraserne kan de give klinisk resistens, og fortsat behandling med quinoloner medfører risiko for markant resistensudvikling. Da disse nye mekanismer er plasmidbårne, kan de spredes både ved vertikal og ved horisontal smitte. Det store forbrug og fremkomsten af nye resistensmekanismer har bevirket, at resistensen nu stiger kraftigt parallelt med forbruget, hvorfor quinolonerne er under stort pres.

Det er yderligere bekymrende, at op til 30-50% ESBL-producerende enterobakterier også har koresistens over for aminoglykosider og quinoloner, så ESBL-inficerede patienter risikerer ikke at være dækket af den danske empiriske behandling.

Forebyggelse af smittespredning med multiresistente mikroorganismer

De fleste bakterier, som udvikler resistens, tilhører normalfloraen, og har derfor gode forudsætninger for at spredes og kolonisere andre mennesker. Da brug af antibiotika er en væ-

sentlig faktor for udvikling og selektion af resistens, er rationel anvendelse af antibiotika en meget væsentlig del af forebyggelsen af smittespredning med multiresistente mikroorganismer. Smittespredning er ikke afhængig af klinisk infektion, idet raske smittebærere også spreder smitte.

Kontaktssmitte er den altdominerende smittevej for både MRSA og multiresistente gramnegative bakterier, og hænder på sundhedspersonale, medicinske fleggangsartikler, der ikke er tilstrækkeligt desinficerede, eller forurenede genstande i miljøet er væsentlige smitekilder [8]. Det er velkendt, at der på danske hospitaler er set talrige smitteudbrud med MRSA, vancomycinresistente enterokokker og ESBL-producerende enterobakterier, og overholdelse af de generelle hygiejniske forholdsregler er afgørende for at forbygge smittespredningen. Forholdsreglerne skal anvendes ved al patientkontakt og indebærer bl.a. håndhygiejne og brug af værnemidler (Tabel 1). Man har dog i talrige undersøgelser påvist, at personalets kompliance er lav, og manglende eller mangelfuld håndhygiejne kan konstateres i op til 50% af de tilfælde, hvor håndhygiejne er nødvendigt [9]. De generelle forholdsregler mindsker smittetransmission, men ved særligt patogener, særligt smittefarlige eller særligt behandlingsresistente mikroorganismer, f.eks. MRSA og ESBL, skal der suppleres med specielle hygiejniske forholdsregler og isolation for at forhindre smitte af medpatienter og personale.

Tabel 1. De generelle hygiejniske forholdsregler sammenholdt med de specielle hygiejniske forholdsregler der anvendes ved f.eks. methicillinresistente *Staphylococcus aureus* [4].

De generelle hygiejniske forholdsregler	De specielle hygiejniske forholdsregler
Håndhygiejne før rent og efter urent arbejde	Hånddesinfektion efter patientkontakt. Ved synlig forurening skal der først foretages håndvask og derefter hånddesinfektion
Handsker ved risiko for kontakt med blod, sekreter, ekskretorer og væsvæsker	Handsker ved al patientkontakt
Værnemidler – arbejdsdragtbeskyttelse ved risiko for forurening med blod, sekreter, ekskretorer og væsvæsker – øjenbeskyttelse/maske ved risiko for stænk og sprøjt med blod, sekreter, ekskretorer og væsvæsker	Værnemidler – arbejdsdragtbeskyttelse anvendes ved kontakt – øjenbeskyttelse anvendes ved risiko for stænk og sprøjt med blod, sekreter, ekskretorer og væsvæsker – maske anvendes ved risiko for stænk og sprøjt med blod, sekreter, ekskretorer og væsvæsker eller inhalation af inficerende partikler
Patientens udskillelser bortskaffes via dekontaminator eller i toilet	
Medicinske fleggangsartikler rengøres og desinficeres efter brug	
Affald bortskaffes som dagrenovation bortset fra skarpe og spidse genstande, der emballeres i brudsikker beholder og bortskaffes som klinisk risikoaffald	Affald bortskaffes som klinisk risikoaffald
Linned og patienttøj sendes til vask efter brug	
Spild af blod, sekreter, ekskretorer og væsvæsker fjernes. Efter større mængder spild kan stedet desinficeres med egnet desinfektionsmiddel	
Rengøring efter afsluttet behandling med almindelige rengøringsmidler	Rengøring efter afsluttet behandling med almindelige rengøringsmidler evt. suppleret med desinfektion af kontaktpunkter

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 β -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 *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 Jarløv & 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-