

Epidemisk stigning af methicillinresistente *Staphylococcus aureus* i København

Overlæge Henrik Westh, cand.scient. Kit Boye, klinisk assistent Mette Damkjær Bartels, hygiejnesygplejerske Kirsten Kristoffersen, hygiejnesygplejerske Lisbeth Bergen, hygiejnesygplejerske Jeannette Havstrem, hygiejnesygplejerske Jytte Bagersted, 1. reservelæge Ina Sleimann Petersen, afdelingslæge Anne Lester, overlæge Jan Gorm Lisby, overlæge Alice Friis-Møller, overlæge Jenny Dahl Knudsen, overlæge Torsten Dalgaard Slotsbjerg & ledende overlæge Bettina Lundgren

H:S Hvidovre Hospital, Klinisk Mikrobiologisk Afdeling 445 og Hygiejneorganisationen, Amager Hospital, Hygiejneorganisationen, H:S Bispebjerg Hospital, Hygiejneorganisationen, og H:S Frederiksberg Hospital, Hygiejneorganisationen

Resume

Introduktion: Methicillinresistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) er under epidemisk stigning i København. Problemet er komplekst og involverer både hospitaler, plejehjem og hjemmeplejen samt den almindelig befolkning.

Materiale og metoder: I 2003 fandtes 33 patienter og i 2004, 121 patienter. Alle isolater er spa-typet og epidemiologisk information indsamlet.

Resultater: Vi finder en epidemikurve med en fordoblingstid for MRSA-incidensen på seks måneder. Epidemien skyldes mange forskellige MRSA-typer, og 31 *Staphylococcus*-protein A-genotyper (spa-typer) er påvist. MRSA har forårsaget flere mindre udbrud på H:S hospitaler og findes hos beboere på ti plejehjem. Fem ansatte ved hjemmeplejen/plejehjem har været inficeret med MRSA. Infektionerne er overvejende sår og bylder (76%), men alvorlige infektioner som sepsis og pneumoni er også konstateret.

Konklusion: MRSA-inficerede patienter er meget resursekrævende, da isolationsprocedurer, forlænget indlæggelsestid og behandling med specielle antibiotika er nødvendige. Hos raske MRSA-smittebærere og ofte efter behandling af MRSA-infektion findes MRSA på hud og i næsen. Bæretilstanden kan udryddes med chlorhexidin-vask og nasal mupirocin. Der er i dag ikke resurser til at håndtere epidemien. Hvis ikke der gribes ind, vil det få betydelige konsekvenser for sundhedsvæsenet og patienterne.

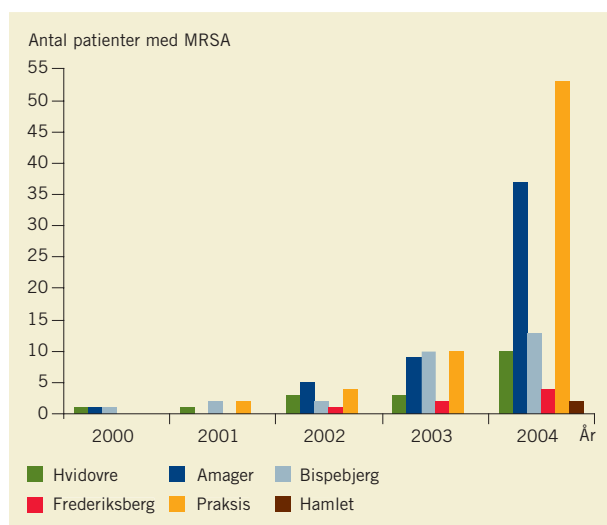
Methicillinresistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) er globalt den hyppigste årsag til hospitalserhvervet infektion, med de skandinaviske lande og Holland som undtagelser [1, 2]. Siden MRSA-epidemien i 1960'erne og 1970'erne har Danmark stort set været forskånet for MRSA, bortset fra importerede stammer og enkelte overlevende stammer fra patienter, der fik

kroniske infektioner i den tidlige epidemi [3, 4]. Men fra starten af 2003 har vi konstateret en epidemisk stigning af MRSA, med en for os uventet epidemiologi [5, 6]. MRSA i København er i dag alt overvejende forårsaget af samfundserhvervede MRSA-stammer (*community-acquired* MRSA). Patienter indlægges på H:S-sygehusene oftest med endnu ikke diagnosticeret MRSA-infektion eller MRSA-bæretilstand med efterfølgende risiko for hospitalsudbrud. Vi beskriver den komplekse konkrete situation i København og fremhæver nødvendigheden af en aktiv indgriben.

Materiale og metoder

Siden den 1. januar 2003 har Klinisk Mikrobiologisk Afdeling (KMA) på Hvidovre Hospital meget aktivt overvåget MRSA-situationen i København. KMA modtager prøver fra Hvidovre, Bispebjerg, Frederiksberg og Amager Hospitaler samt fra praksissektoren i Københavns og Frederiksberg Kommuner. Alle isolater af MRSA påvises først ved resistensbestemmelse på agar. Konfirmatorisk test for *mecA*-genet foretages med Evigene MRSA Detection Kit (Statens Serum Institut, København, Danmark). MRSA-typning foregår ved partiel sekventering af *Staphylococcus aureus* protein A-genet (spa-genet). Her findes et område med et variabelt antal 24 basepar *repeats*. Der kendes 98 *repeats* og over 1.100 spa-typer [7].

Når MRSA påvises hos en indlagt patient, orienteres afdelingen (afdelingsledelsen), hospitalets hygiejnesygplejerske



Figur 1. Epidemisk stigning i antallet af patienter med methicillinresistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) fordelt på oprindelsessted for patientens podning/prøve. Der er en generel stigning for alle hospitaler og almen praksis, men problemet synes størst på Amager Hospital, hvilket især skyldes antallet af tilfælde i almen praksis og specielt på plejehjem på Amager.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

og KMA-overlægen. På KMA oprettes en kort patientjournal med epidemiologiske data herunder patientens infektionsfokus, hjemmeadresse og tilknytning til hjemmeplejen eller institutioner. Ved MRSA-fund hos patienter i almen praksis orienteres patienternes egen læge telefonisk. KMA anbefaler, at MRSA-patienter er isoleret under indlæggelse, og at patienterne efter endt infektionsbehandling tilbydes behandling af MRSA-bæretilstanden med mupirocin nasalsalve og chlorhexidin helkropssæbevask i fem dage. Denne efterbehandling og opfølgningsspodninger foretages almindeligvis via egen læge.

Ved mistanke om udbrud/smittespredning af MRSA kan der iværksættes følgende forholdsregler: Afdelingen fritager et personalemedlem til at: a) udarbejde en liste over alle indlagte patienter på afsnittet med hvilken stue de ligger på, b) pode patienter fra alle sår, begge næsefløje, svælg og perineum, c) føre en liste over eksponeret afdelingspersonale inklusive alle læger, der arbejder på afdelingen/afsnittet og

d) pode alle fra eventuelle sår/eksemer, begge næsefløje og svælg. Aften- og natpersonale samt vikarer skal også podes.

Resultater

I 2003 fandtes 33 patienter og i 2004 121 patienter med MRSA. Den epidemiske udvikling ses af **Figur 1**. Fordoblingstiden for MRSA er lidt over seks måneder. Antallet af MRSA-isolater i sidste kvartal af 2004 var 1,4% af alle *S. aureus*-isolater mod 0,16% i samme periode i 2002. I uge 4 i 2005 blev fundet 14 patienter med MRSA i deres prøver mod 15 patienter i hele 2002.

Fra januar 2003 til den 14. januar 2005 er 92 MRSA fundet ved podninger på hospital og 71 ved podning hos egen læge. MRSA har forårsaget flere mindre udbrud på H:S-hospitaler og er fundet hos beboere på ti plejehjem. Fem ansatte ved hjemmeplejen/plejehjem har været MRSA-inficeret. Langt de fleste MRSA forårsager infektion, og 76% af infektionerne er hudinfektioner eller bylder. Antallet af invasive infektioner er dog stort og specielt bekymrende er de alvorlige infektioner som pneumoni og sepsis (**Tabel 1**).

Alle MRSA er løbende blevet spa-typet siden 1. januar 2003, hvilket giver overblik over den komplicerede epidemiologi som er uundværlig i smitteudredning. Ved spa-typning er der fundet 31 typer (**Tabel 2**). Disse typer har forskellig epidemiologi. Spa-type t024 er altovervejende fundet på plejehjem og i hjemmeplejen, hvilket også fremgår af patienternes høje medianalder på 80 år. Andre spa-typer er derimod klart korreleret til yngre mennesker (medianalder 30 år), uden at den epidemiologiske baggrund herfor kan forklares. Ved typning blev et langstrakt udbrud påvist over fire måneder. Udbruddet var forårsaget af en »importeret« MRSA-stamme t003. Denne stamme er meget almindelig på tyske hospitaler, men er kun påvist i Danmark forbindelse med dette udbrud. En person, der fik denne type påvist ved podning hos egen læge, kunne epidemiologisk kobles til udbruddet (**Figur 2**).

Diskussion

MRSA er kommet til København og spreder sig med epidemisk hast. Etablering af spa-typning var primært et forskningsværktøj, men har vist sig særdeles anvendeligt til analyse af den nuværende epidemi. Epidemien er helt forskellig fra den MRSA-epidemi, der var i Danmark i 1960'erne og 1970'erne [4, 6]. Den aktuelle danske MRSA-epidemi er også forskellig fra den, der dominerer i udlandet og derfor præger den udenlandske MRSA-litteratur. Den »gamle« danske MRSA-epidemi var forårsaget af en enkelt MRSA-klon, der spredte sig til alle danske sygehuse [3, 4]. De udenlandske MRSA-epidemier er forårsaget af »hospital-MRSA«-stammer, som har udviklet sig over de seneste 40 år og derved blevet specielt velegnede til at spredes på hospitaler og plejehjem [1, 2, 6]. Den nuværende MRSA-epidemi i København har potentialet til at blive et omfattende sundhedsproblem. Den forårsages af et stort antal nye stammer (spa-typer), som i litte-

Tabel 1. Fordelingen af infektionstyper hos 163 patienter/personer, der var inficeret med methicillinresistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) i perioden 1. januar 2003-14. januar 2005. Fokus for infektioner med MRSA og resultater for screeninger for MRSA-bæretilstanden.

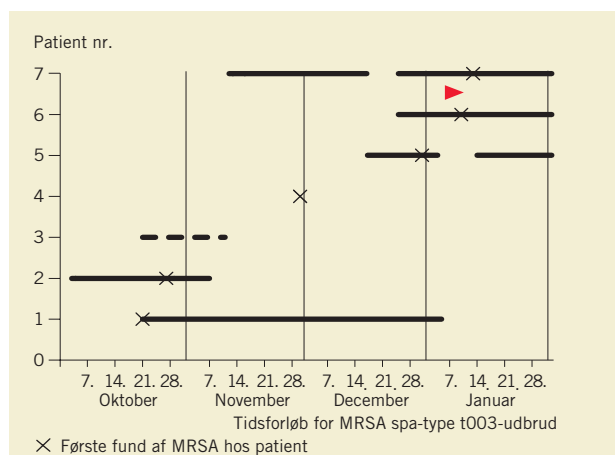
Infektioner	Antal patienter		%
Hudinfektion eller absces	107		76
Urinvejsinfektion	19		14
Pneumoni	5		4
Sepsis	4		3
Ostitis eller arthritis	3		2
Intraabdominal infektion	2		1
I alt	140		

Screening	Antal personer
Screening af familie	11
Screening plejehjem/institution	4
Import fra udland	4
Andre	4
I alt	23

Tabel 2. Hyppigst forekommende methicillinresistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) spa-typer (MRSA = 159) i København.

Spa-type	Antal personer	Alder, år median (range)	Bemærkning
t024	60	80 (3-94)	Plejehjem og hjemmeplejeassocieret (fortrinsvis) på Amager
t019, t044, t008, t002	56	31 (1-93)	Almen praksis, overvejende unge mennesker
t003	6	72 (49-87)	Hospitalsudbrud med tysk MRSA (Figur 2)
Øvrige	36	60 (0-96)	25 andre spa-typer

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE



Figur 2. Spredning af methicillinresistente *Staphylococcus aureus* (MRSA)-stamme t003 på et H:S-hospital over fire måneder. Med sort streg er mærket indlagte patienter. Patient 1 kom fra tysk hospital. Patient 3 er en formodet MRSA-patient, der igen formodes at have smittet patient 4, en person ansat på patient 3's plejehjem. Uden tykning ville patient 1 og 2 ikke være forbundet med patient 5, 6 og 7, og patient 4 ville være blevet opfattet som en tilfældighed. Tidspunktet for udbrudsindgriben på hospitalet er markeret med rødt trekant.

aturen kaldes *community-acquired* MRSA [8, 9]. Disse stammer øges i antal i andre lande, men i disse lande undervurderes denne epidemi endnu på grund af deres problemer med hospital-MRSA. Disse nye MRSA er karakteriseret ved, at arvematerialet for resistens er blevet pakket ned i et lille og derfor meget mobilt stykke DNA, der let overføres mellem alle stafylokokker [1].

Den langsigtede konsekvens af de tiltagende MRSA-problemer er mangfoldige. Patienter med MRSA-infektioner har øget morbiditet og mortalitet i forhold til patienter, der er inficeret med samme type infektion med en methicillinfølsom *S. aureus* [10]. MRSA-infektioner kan ikke behandles med de empiriske behandlinger, der anbefales i dag. Sagt på en anden måde vil det være nødvendigt at ændre den empiriske behandling for at dække MRSA, hvilket kræver andre og dyrere antibiotika. Her er det specielt sepsisbehandling og kirurgisk antibiotikaprofylakse, som vil skulle ændres. De fleste af disse antibiotika er mindre effektive end standardbehandlingen i dag og har flere bivirkninger. På sygehusene vil et øget antal patienter skulle isoleres, og isolation kan medføre forringet behandling og sygepleje. De danske sygehuse vil miste mange sengedage, fordi patienter må isoleres på flersengsstuer i mangel på enestuer.

I England steg antallet af hospital-MRSA i løbet af 1990'erne fra under 5% til omkring 40%. De engelske sundhedsmyndigheder besluttede, at der skulle gribes ind. Fra april 2001 har der været en aktiv overvågning af MRSA-bakteriæmi. Trods dette er antallet af MRSA-anmeldelser steget med 3,6% i år 3 af projektet [11].

Kan vi gøre noget og skal vi gøre noget?

Vi har endnu mulighed for en effektiv intervention. MRSA

spredes oftest ved direkte kontakt (kontaktsmitte). Problemet vil være meget mindre resursekrævende at løse nu, end hvis man venter en årrække. Om få år vil MRSA-antallet være steget til omfang, der kan få problemet til at virke uløseligt. En generel oprustning af infektionshygiejnen i sundhedsvæsenet i bredeste forstand er nødvendig. De retningslinjer, der gælder på de danske sygehuse, bør implementeres bredt ud med speciel fokus på plejehjem og hjemmeplejen. Mange personer er bærere af MRSA uden (endnu) at være syge. I vores infektionsbaserede opgørelse er 14% af alle MRSA fundet hos bærere, men det virkelige tal skønnes at være langt højere. Bæretilstanden af MRSA kan elimineres [12]. Efter endt kur er en smittekæde brudt. Kuren med chlorhexidin vask og nasal mupirocin kræver resurser. Den skal være gratis for patienten, og den skal overvåges og følges op. Epidemiologisk opsporing er nødvendig for at bryde smittekæden, og her er tykning af MRSA et nødvendigt redskab. Vi ser frem til, at der hurtigst muligt indføres nationale retningslinjer til bekæmpelse af MRSA.

Korrespondance: *Henrik Westh*, Klinisk Mikrobiologisk Afdeling 445, H:S Hvidovre Hospital, DK-2650 Hvidovre. E-mail: Henrik.westh@hh.hosp.dk

Antaget: 23. juni 2005
Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

- Hiramatsu K, Cui L, Kuroda M et al. The emergence and evolution of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Trends Microbiol* 2001;9:486-93.
- Stefani S, Varaldo PE. Epidemiology of methicillin-resistant staphylococci in Europe. *Clin Microbiol Infect* 2003;9:1179-86.
- De Lencastre H, Chung M, Westh H. Archaic strains of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: molecular and microbiological properties of isolates from the 1960s in Denmark. *Microb Drug Resist* 2000;6:1-10.
- Crisóstomo MI, Westh H, Tomasz A et al. The evolution of methicillin resistance in *Staphylococcus aureus*: similarity of genetic backgrounds in historically early methicillin susceptible and resistant isolates and contemporary epidemic clones. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001;98:9865-70.
- Epi-nyt 4, 2004. MRSA-infektioner.
- Faria N, Oliveira DC, Westh H et al. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (CA-MRSA) clones circulating in Denmark. *J Clin Microbiol* 2005;43:1836-42.
- <http://www.spaserver.ridom.de/> juni 2005.
- Salmenlinna S, Lytikainen O, Vuopio-Varkila J. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, Finland. *Emerg Infect Dis* 2002;8:602-7.
- Said-Salim B, Mathema B, Kreiswirth BN. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an emerging pathogen. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003;24:451-5.
- Cosgrove SE, Sakoulas G, Perencevich EN et al. Comparison of mortality associated with methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2003;36:53-9.
- The third year of regional and national analyses of the Department of Health's mandatory MRSA surveillance scheme in England: April 2001-March 2004. *CDR Weekly* 2004;14:29. www.hpa.org.uk/cdr/archives/2004/bact_2904.pdf
- 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.