

FAGLIG

Ethvert fund af **MULTIRESISTENTE BAKTERIER** tages meget alvorligt. For patienten er der få virksomme muligheder for behandling, og hvis det resistente gen spredes til andre bakterier, udgør det en fare for folkesundheden.

SÅDAN FINDES DE MULTIRESISTENTE BAKTERIER

ARTIKLEN ER SKREVET AF:

LENE MUNCK

Hygiejnesygeplejerske
Infektionshygiejnisk Afsnit
Klinisk Mikrobiologi
Aarhus Universitetshospital

MIKALA WANG

Afdelingslæge, MD PhD
Klinisk Mikrobiologi
Aarhus Universitetshospital

DORTE PAULMANN

Bioanalytikerunderviser
Klinisk Mikrobiologi
Aarhus Universitetshospital

MARIANNE BØGILD

Bioanalytiker
Klinisk Mikrobiologi
Aarhus Universitetshospital

FRANK HANSEN

Bioanalytiker
Statens Serum Institut

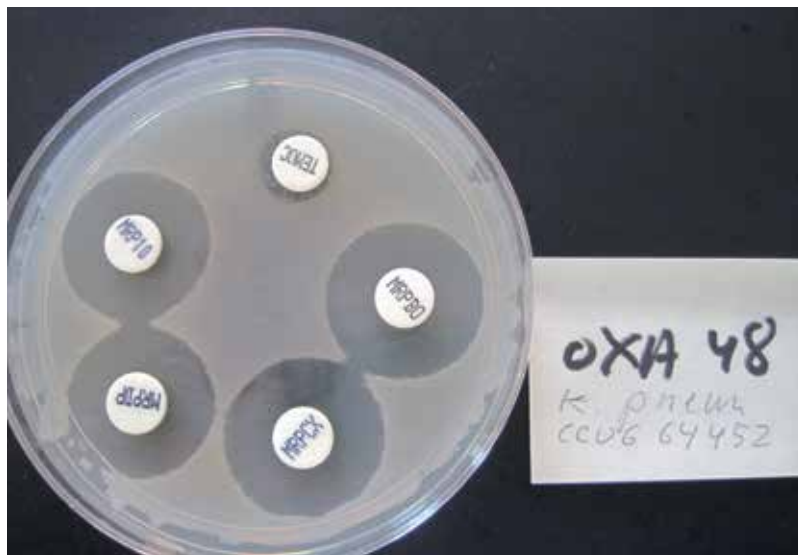
Praktiserende læge er ofte første station på vejen mod en bekræftelse af, at en patient har fået en infektion med en særlig resistent bakterie. Praksis kan ud over sine egne undersøgelser indsende prøven til Klinisk Mikrobiologi, som undersøger yderligere og videresender til Statens Serum Institut, hvis man finder særligt resistente bakterier.

Eksempelvis er carbapenemaseproducerende bakterier hyppigt multiresistente, og der er derfor kun få behandlingsmuligheder for patienter, der har disse bakterier. Generelt er det vigtigt at påvise carbapenemasegenet hos bakterier, så man kan igangsætte de infektionshygiejniske retningslinjer og undgå, at genet spredes til andre bakterier.

I det følgende vil vi tage udgangspunkt i en case, nemlig patienten Janes historie. »

Her ses et billede af testen udført på Janes prøve og tolknings-skemaet til den fænotypiske tekst.

Resultatet er, at OXA-48 er en mulighed, der skal undersøges nærmere.



TOLKNING/BESVARELSE

Sammenlign zonestørrelsen af Meropenem 10 µg tablet med kombinationstabletter med Meropenem + inhibitor. Ved Temocillin zone < 11 mm og fravær af specifikke inhibitorer, skal OXA-48 mistænkes

Resistensmekanisme	MRPBo-MRP10 (Borsyre)	MRDP-MRP10 (Dipikolinsyre)	MRPCX-MRP10 (Cloxacillin)	TEMOC (Temocillin)
AmpC + porintab	≥ 4 mm	≤ 3 mm	≥ 5 mm	≥ 12 mm
KPC	≥ 4 mm	≤ 3 mm	≤ 3 mm	Variabel
MBL	< 4 mm	≥ 5 mm	≤ 3 mm	Variabel
OXA-48	≤ 3 mm	≤ 3 mm	≤ 3 mm	< 11 mm

For hver resistensmekanisme skal alle 4 delresultater i rækken være opfyldt.



DAG 1

Lægen undersøger urinprøve

Jane på 60 år har hyppige vandladninger og smerte i forbindelse med vandladning. Hun går til læge og får vejledning af sygeplejersken til at tage en urinprøve med det samme.

Lægen mikroskoperer straks og ser leukocytter og stavformede bakterier, ca. 4-5 pr. synsfelt i 400 x forstørrelse, det vil sige en signifikant mængde. Lægen konkluderer på den baggrund og sammenholdt med Janes symptomer, at Jane har en cystitis (urinvejsinfektion). Jane sættes i behandling med Mecillinam, og urinprøven sendes til KMA i et transportrør, hvor der er tilsat borsyre i stabiliserende mængde. Det betyder, at bakteriemængden stabiliseres, men stadig er i live.

DAG 1, 2, 3, 4

Prøven dyrkes på Klinisk Mikrobiologisk Afd. (KMA), Aarhus Universitetshospital (AUH),

På KMA, AUH, udsås prøven på 2 dyrkningsmedier. Det ene er en 5 % blodplade, der er tilsat antibiotika, som hæmmer væksten af stavformede bakterier, så evt. kokker ikke bliver overvokset af de stavformede bakterier. Det er vigtigt til vurdering af prøven at kende til alle bakterier, der vokser i prøven. Det andet er et chromogent medium. Her vokser bakteriekolonierne med forskellige farver, og derved kan de lettere skelnes fra hinanden. Resultatet kan aflæses dagen efter, og bakterierne kan i dette tilfælde identificeres ved hjælp af det chromogene medium og en supplerende biokemisk test. Der er fundet *E. coli* 100.000 bakterier pr. ml. Afdelingen sender foreløbigt svar til lægen og foretager resistensbestemmelse. Næste dag viser det sig, at bakterien er følsom over for Sulfamethizol, Trimetoprim, Mecillinam og Nitrofurantoin og resistent over for Ampicillin og Amoxicillin – Clavulanat. Sidstnævnte kan indikere, at den fundne *E. coli* er resistent over for antibiotikagruppen Carbapenemer. Derfor foretager KMA en udvidet resistensbestemmelse.

Denne undersøgelse viser, at den fundne *E. coli* er resistent over for Meropenem (Carbapenem). Dvs. at bakterien er resistent over for et antibiotikum, som kun få bakterier er resistent over for, og som er reserveret til de særligt resistente bakterier. Det må derfor undersøges nærmere. Der foretages MIC-bestemmelse (Minimum Inhibitory Concentration) over for Meropenem og flere andre antibiotika, og der udføres en fænotypisk test til påvisning af forskellige typer af carbapenemaser. Hver type hæmmes af bestemte inhibitorer. Hvis der påvises effekt af en bestemt inhibitor, kan det således indikere, hvilken type carbapenemase der er tale om. De mest almindelige typer er KPC, MBL og OXA-48, som kan bestemmes fænotypisk ved hjælp af inhibitorbaserede carbapenemase KPC/MBL og OXA-48 Confirm Kit fra ROSCO. Det er vigtigt at kende de forskellige typer af carbapenemaser bl.a. for at kunne foretage smittesporing. Denne test er første led i smittesporing.

Desuden udføres en enzymtest til påvisning af carbapenemase (rapidCARBA – ROSCO). Denne test kan påvise carbapenemase, men ikke skelne mellem de forskellige typer. Er testen positiv, ved man, at der er tale om carbapenemase og ikke en anden resistensmekanisme.

Enzymtesten er positiv for carbapenemase, og den fænotypiske metode viser, at der kan være tale om carbapenemase af typen OXA-48.

DAG 5

Molekylærbiologisk Afsnit, AUH til undersøgelse for carbapenemase-PCR

For at være helt sikker på, at den fundne *E. coli* bærer af carbapenemase OXA-48, sendes den videre til Molekylærbiologisk Afsnit.

Molekylærbiologisk Afsnit bekræfter, at *E. coli* er carbapenemaseproducerende af typen OXA-48 (genotype).



DAG 5

Laboratorielæge og afdelingslæge Mikala Wang giver besked til Janes læge

KMA har adviseret afdelingslæge Mikala Wang om fundet af den multiresistente bakterie i Janes prøve. Hun ringer til den praktiserende læge, orienterer om fundet og spørger, om patienten har haft nylig udlandsrejse eller har været indlagt i udlandet. Janes *E. coli*, med det resistensmønster, findes meget hyppigere i udlandet end i Danmark. Så en del af smittesporingen er at undersøge, om patienten kan have haft bakterien med hjem fra en rejse.

Hun hører, om der er behandlingsindikation, og rådgiver om dette. Jane har responderet på behandling med Mecillinam. Mikala Wang informerer desuden lægen om, at patienten bør isoleres ved evt. hospitalsindlæggelse, og at der for nuværende ikke er mulighed for at fjerne bærertilstand af denne type bakterier.

Mikala Wang orienterer også om, at det er bedst at begrænse antibiotikabehandling af patienter, der bærer multiresistente bakterier, så vidt muligt. Herved kan man håbe, at patienterne spontant holder op med at være bærere. Dette skyldes, at antibiotika dræber de følsomme bakterier og fjerner de resistente bakteriers "konkurrenter". Antibiotikaen giver derved de resistente bakterier bedre levevilkår.

DAG 6

Statens Serum Institut overvåger resistente bakterier

Mikrobiologisk Afdeling sender Janes *E. coli* til overvågning og yderligere tests på Referencelaboratoriet for Antibiotikaresistens og Stafylokokker på Statens Serum Institut. Dette sker som et led i den nationale overvågning af carbapenemaseproducerende bakterier. Forekomst og ikke mindst spredning af bakterier med denne resistenstype anses for at være en alvorlig trussel mod både national og global folkesundhed, hvorfor det er vurderet vigtigt at foretage en overvågning på nationalt plan.

Ud fra et epidemiologisk udgangspunkt søges de indsendte bakterier karakteriseret med så stor en fæno- og genotypisk detalje-grad som muligt. Når laboratoriet modtager carbapenemasemistænkte *Enterobacteriaceae*, underkastes de indledningsvist fænotypiske undersøgelser med diagnostiske tablet kits for at afgøre, hvilken type af carbapenemase der aktuelt er tale om, eller om andre resistensmekanismer kunne være årsag til carbapenemresistensen. Eksempelvis mutationer i bakteriens kromosom. Fokus er først og fremmest på carbapenemaserne, da generne, der koder for disse enzymer, ofte befinder sig på DNA-"stykker" kaldet plasmider, der relativt let kan overføres imellem bakterier, også af forskellige arter. Overordnet inddeles carbapenemaserne i OXA-48, KPC og MBL. Disse kan hver især påvises med forskellige assays, eksempelvis med en immunochromatografisk test for OXA-48 eller PCR med primere målrettet de carbapenemasetyper, som oftest forekommer. På dette tidspunkt underretter SSI den KMA, der har indsendt prøven, om carbapenemasepositive fund.

Fra bekræftede carbapenemasepositive organismer oprensnes derpå genomisk DNA til videre helgenom sekventeringsanalyse. De endelige sekvensdatafiler analyseres med bioinformatisk software for speciesidentifikation, forekomst af erhvervede resistensgener, fylogenetisk tilhørsforhold (MLST-type) og plasmidtype(r).

JANE ER NU BÆRER

Hvis Jane indlægges, skal hun i isolation

Jane er nu bærer af en multiresistent bakterie, og det betyder, at hvis hun indlægges på en hospitalet, fx med et brækket ben, vil hun skulle isoleres, så hun ikke smitter andre patienter. Når Jane ankommer til hospitalet, tager personalet de supplerende infektionshygiejniske forholdsregler i brug.

Janes diagnose er kendt fra egen læge, og afdelingen kontakter derfor en hygiejnesygeplejerske/læge for at få at vide, hvordan de skal forholde sig.

Hygiejnesygeplejersken vejleder afdelingen i at isolere patienten med eget toilet. Carbapenemresistente organismer (CPO) smitter via kontakt, hvilket de generelle infektionshygiejniske forholdsregler imødegår. Men på grund af resistensmekanismen supplerer man på hospitalet forholdsreglerne med at isolere patienten på en sengestue.

Personalet sætter et isolations-skilt på døren til Janes sengestue og til det toilet, hun skal benytte.

Personalet bærer langærmet engangsovertrækskittel og handsker, når de har direkte kontakt med Jane og de nære patientomgivelser som seng, sengebord m.m. Når Jane udskrives, slutrengøres patientstuen og toilettet. Stuen gøres grundigt rent, og efterfølgende desinficeres overflader, kontaktpunkter og udstyr, der har været brugt på stuen. ▣