

Strategimøte nr 26, 2012:

Overvåkning av problembakterier i sykehus

Hovedredaktør:
Per Sandven
Martin Steinbakk

Redaktører:
Aasmund Fostervold
Carola Grub
Gunnar Skov Simonsen
Mette Walberg

EKSTERNE KVALITETSVURDERINGER I BAKTERIOLOGI, MYKOLOGI OG
PARASITTOLOGI

Strategimøte nr 26, 2012

Overvåkning av problem- bakterier i sykehus

2. november 2012, kl. 10.00 – 16.00
Gjestehuset Lovisenberg

Programgruppe

*Aasmund Fostervold, Carola Grub (leder),
Gunnar Skov Simonsen, Mette Walberg*

ISSN: 0804-8444

ISBN: 978-82-8082-612-1 trykt utgave

ISBN: 978-82-8082-613-8 elektronisk utgave

Forord –

Det 26. strategimøtet i regi av Referansegruppen for eksterne kvalitetsvurderinger i bakteriologi, mykologi og parasittologi omhandlet «Overvåkning av problembakterier i sykehus» og ble avholdt 02.11.2012 i Oslo. På møtet deltok 54 representanter fra landets medisinsk-mikrobiologiske laboratorier.

Methicillinresistente gule stafylokokker (MRSA), vankomycinresistente enterokokker (VRE) og gram negative bakterier med bredspektret betalaktam-resistens (ESBL) utgjør den største resistenstrusselen i norske sykehus. De medisinsk mikrobiologiske laboratoriene spiller en nøkkelrolle når det gjelder påvisning av denne type mikroorganismer. Det er viktig med gode indikasjoner for undersøkelser og at metodevalg er best mulig.

Hensikten med strategimøtet var å komme frem til konkrete anbefalinger for de mikrobiologiske laboratoriene hva gjelder indikasjon for prøvetakning og metode for påvisning av MRSA, VRE og ESBL.

Metoder for en løpende overvåkning for å fange opp utbrudd forårsaket av andre bakterier ble også diskutert.

Ansvarlig programkomité, som også har ferdigstilt denne avsluttende rapporten, var Aasmund Fostervold, Carola Grub (leder), Gunnar Skov Simonsen og Mette Walberg.

Komiteén har hatt et spesielt ansvar for den innledende og oppsummerende delen, mens ansvaret for de enkelte innleggene i rapportens del 2 er overlatt til de enkelte innleiderne.

Vi håper rapporten vil vise seg å bli nyttig for de enkelte laboratoriene.

Oslo, 28.01.2014

For Referansegruppen

Per Sandven

Martin Steinbakk

INNHOLDSFORTEGNELSE

PROGRAM	6
DELTAKERE OG OBSERVATØRER	7
1 KORT SAMMENDRAG OG ANBEFALINGER	9
1.1 SCREENING	9
1.2 SCREENING FOR BÆRERSKAP MED MULTIRESISTENTE ORGANISMER	9
1.3 OVERVÅKNING AV FUNN MED NOSOKOMIAL BETYDNING FRA MIKROBIOLOGIDATABASEN.....	13
2 SAMMENDRAG OG LYSBILDER FRA INNLEGGENE	14
2.1 SPØRREUNDERSØKELSE: OVERVÅKNING AV PROBLEMBAKTERIER.....	14
2.2 SCREENING FOR MIKROBE-INDUSERT SYKDOM.....	16
2.3 OVERVÅKING MED SPC – HVORDAN KAN FUNNENE BIDRA TIL KVALITETSFORBEDRING?.....	17
2.4 UTBRUDDSDETEKSJON MED WHONET/SATSCAN	22
2.5 SCREENING VED SYKEHUSINNLEGGELSE: INDIKASJONER FOR VRE, ESBL OG MRSA. HVA ER PRAKSIS I NORGE?.....	26
2.6 METODER FOR MRSA SCREENING.	29
2.7 PÅVISNING AV VANKOMYCINRESISTENTE ENTEROKOKKER (VRE)	38
2.8 SCREENING FOR BÆRERSKAP AV MULTIRESISTENTE GRAM-NEGATIVE STAVBAKTERIER	46

Program

Dato/Tid	Tema	Innleder
10.00-10.10	Velkommen og innledning	<i>Jan Egil Afset</i>
10.10-10.25	Spørreundersøkelse: Overvåkning av problembakterier	<i>Mette Walberg</i>
DEL 1: Overvåkning og screening. Møteleder: Aasmund Fostervold		
10.25-10.55	Screening for mikrobe-indusert sykdom	<i>Ivar Sønbo Kristiansen</i>
10.55-11.25	Screening ved sykehusinnleggelse: Indikasjoner for VRE, ESBL og MRSA. Hva er praksis i Norge?	<i>Per Espen Akselsen</i>
11.25-11.45	<i>Kaffe/Te</i>	
11.45-12.15	Overvåking med SPC – hvordan kan funnene bidra til kvalitetsforbedring?	<i>Mette Walberg</i>
12.15-12.45	Overvåkning med WHONET - hvordan kan dette brukes til overvåkning i sykehus	<i>Frode Width Gran</i>
12.45-13.30	<i>Lunsj</i>	
DEL 2: Mikrobiologiske screeningmetoder. Møteleder: Carola Grub		
13.30-14.00	Metoder for MRSA screening	<i>Kjersti Wik Larssen</i>
14.00-14.30	Påvisning av vankomycinresistente enterokokker (VRE)	<i>Kristin Kilhus</i>
14.30-14.45	<i>Kaffe/te</i>	
14.45-15.30	Screening for multiresistente Gram-negative stavbakterier	<i>Ørjan Samuelsen</i>
15.30-16.00	Avslutning	

Deltakere og observatører

Jan Egil Afset
Avdeling for medisinsk mikrobiologi,
St Olavs Hospital HF,
7030 Trondheim

Per Espen Akselsen
Senter for smittevern,
Helse Bergen HF,
Haukeland Sykehus,
5021 Bergen

Cecilie Torp Andersen
Mikrobiologisk avdeling
Rikshospitalet
Oslo universitetssykehus HF
Postboks 4950 Nydalen
0424 Oslo

Jørgen V. Bjørnholt
Avdeling for infeksjonsovervåking
Divisjon for smittevern,
Nasjonalt folkehelseinstitutt,
0403 Oslo

Ellen Brustad
Smittevernavdelingen
Sykehuset Vestre Viken HF,
Bærum sykehus,
Postboks 83,
1309 Rud

Andreas Emmert
Unilabs Telelab
3135 Torød

Aasmund Fostervold
Avd. for medisinsk mikrobiologi,
Stavanger Univ.sjukehus
Helse Stavanger HF,
Postboks 8100,
4068 Stavanger

Karianne Gammelsrud
Mikrobiologisk avdeling
Rikshospitalet
Oslo universitetssykehus HF
Postboks 4950 Nydalen
0424 Oslo

Peter Gaustad
Mikrobiologisk avdeling
Rikshospitalet
Oslo universitetssykehus HF
Postboks 4950 Nydalen
0424 Oslo

Frode Width Gran
Avdeling for medisinsk mikrobiologi,
St Olavs Hospital HF,
7030 Trondheim

Carola Grub
Avdeling for medisinsk mikrobiologi,
Sykehuset Innlandet HF,
2629 Lillehammer

Olle Gustavsson
Avd. for medisinsk mikrobiologi,
Sørlandet sykehus HF,
Postboks 416
4604 Kristiansand S

Nina Handal
Akershus Universitetssykehus HF,
1474 Lørenskog

Bjørn Åsheim Hansen
Mikrobiologisk laboratorium,
Sykehuset i Vestfold HF,
Postb. 2168,
3103 Tønsberg

Reidar Hjetland
Mikrobiologisk avdeling,
Helse Førde HF,
Sentralsjukehuset,
6800 Førde

Øyunn Holen
Sykehuset Vestre Viken HF,
Bærum sykehus, Postboks 83,
1309 Rud

Andre Ingebretsen
Rikshospitalet
Oslo universitetssykehus HF
Postboks 4950 Nydalen
0424 Oslo

Pål Jenum
Avdeling for medisinsk mikrobiologi,
Sykehuset Vestre Viken HF,
Bærum sykehus, Postboks 83,
1309 Rud

Øystein Haarklau Johansen
Mikrobiologisk avdeling,
Sykehuset i Vestfold HF,
Postb. 2168,
3103 Tønsberg

Silje Bakken Jørgensen
Smittevernseksjonen
Akershus Universitetssykehus HF,
1474 Lørenskog

Terese Karlsen
Sykehuset Vestre Viken HF,
Sykehuset Buskerud,
3004 Drammen

Kirsten Kilhus
Helse Bergen HF,
Haukeland Sykehus,
5021 Bergen

Ivar Sønbo Kristiansen
Avdeling for helseledelse og
helseøkonomi
Universitetet i Oslo
Postboks 1089, Blindern
0317 Oslo

Angela Kümmel
Laboratorium for medisinsk
mikrobiologi
Helse Nord-Trøndelag HF
Postboks 333
7601 Levanger

Astrid Lervik Larsen
Mikrobiologisk avdeling,
Sykehuset Østfold HF,
Postboks 20,
1603 Fredrikstad

Kjersti Wik Larssen
Avdeling for medisinsk mikrobiologi,
St Olavs Hospital HF,
7006 Trondheim

Egil Lingaas
Avdeling for smittevern
Oslo universitetssykehus HF
Postboks 4950 Nydalen
0424 Oslo

Dedi Lumnije
Mikrobiologisk avdeling,
Ullevål sykehus
Oslo universitetssykehus HF
Postboks 4956 Nydalen
0424 Oslo

Turid Mannsåker
Avdeling for bakteriologi og
infeksjonsimmunologi
Divisjon for smittevern,
Nasjonalt folkehelseinstitutt,
0403 OSLO

Ingvild Moe
Rikshospitalet
Oslo universitetssykehus HF
Postboks 4950 Nydalen
0424 Oslo

Liisa Mortensen
Bakteriologisk enhet,
Avd. for laboratoriemedisin,
Nordlandssykehuset HF,
8092 Bodø

Haima Mylvaganam
Avd. for mikrobiologi og immunologi,
Helse Bergen HF,
Haukeland Sykehus,
5021 Bergen

May Britt Nystad
Avd. for mikrobiologi og smittevern,
Universitetssykehuset Nord-Norge,
Postboks 56,
9038 Tromsø

Andreas Radtke
Avdeling for medisinsk mikrobiologi,
St Olavs Hospital HF,
7006 Trondheim

Niclas Raffelsberger
Avd. for mikrobiologi og smittevern,
Universitetssykehuset Nord-Norge,
Postboks 56,
9038 Tromsø

Trond E. Ranheim
Mikrobiologisk avdeling,
Akershus Universitetssykehus HF,
1474 Lørenskog

Malgorzata Richter
Laboratorium for medisinsk
mikrobiologi
Haugesund sykehus,
Postboks 2170,
5504 Haugesund

Monica Romstad
Avd. for medisinsk mikrobiologi,
Stavanger Univ.sjukehus
Helse Stavanger HF,
Postboks 8100,
4068 Stavanger

Rikard Rykkvin
Mikrobiologisk avdeling,
Ullevål sykehus
Oslo universitetssykehus HF
Postboks 4956 Nydalen
0424 Oslo

Ørjan Samuelsen
Kompetansetjeneste for påvisning av
antibiotikaresistens,
Avdeling for mikrobiologi og
smittevern,
Universitetssykehuset Nord-Norge
Postboks 56,
9038 Tromsø

Per Sandven
Avdeling for bakteriologi og
infeksjonsimmunologi
Divisjon for smittevern,
Nasjonalt folkehelseinstitutt,
0403 Oslo

Dag Harald Skutlaberg
Avd. for mikrobiologi og immunologi,
Helse Bergen HF,
Haukeland Sykehus,
5021 Bergen

Martin Steinbakk
Avdeling for bakteriologi og
infeksjonsimmunologi
Divisjon for smittevern,
Nasjonalt folkehelseinstitutt,
0403 Oslo

Alexa Stutzer
Mikrobiologisk laboratorium,
Helse Nordmøre og Romsdal HF,
6407 Molde

Liv Jorunn Sønsteby
Laboratorium for medisinsk
mikrobiologi
Haugesund sykehus,
Postboks 2170,
5504 Haugesund

Carina Thilesen
Avdeling for medisinsk mikrobiologi,
Sykehuset Vestre Viken HF,
Sykehuset Buskerud,
3004 Drammen

Trygve Tjade
Først Medisinsk Laboratorium
Søren Bullsvei 25,
1051 Oslo

Yngvar Tveten
Seksjon for laboratoriemedisin
Sykehuset Telemark
3710 Skien

Maria Vandbakk-Ruether
Smittevern-avdelingen
Sykehuset i Vestfold HF,
Postb. 2168,
3103 Tønsberg

Didrik Vestrheim
Avdeling for bakteriologi og
infeksjonsimmunologi
Divisjon for smittevern,
Nasjonalt folkehelseinstitutt,
0403 OSLO

Einar Vik
Mikrobiologisk laboratorium,
Helse Nordmøre og Romsdal HF,
6407 Molde

Mette Walberg
Smittevern-avdelingen
Sykehuset Vestre Viken HF,
Bærum sykehus, Postboks 83,
1309 Rud

Astrid Louise Wester
Avdeling for næringsmiddelbårne
infeksjoner
Divisjon for smittevern,
Nasjonalt folkehelseinstitutt,
0403 Oslo

Joakim Øverbø
Avdeling for virologi
Divisjon for smittevern,
Nasjonalt folkehelseinstitutt,
0403 Oslo

1 KORT SAMMENDRAG OG ANBEFALINGER

1.1 Screening

Screening er metodikk der man med en “enkel” test stratifiserer individer i grupper med høy og lav risiko for sykdom. Oftest screener man på sykdom med en prevalens på mindre enn 5 %, ved høyere prevalens benyttes ofttest ikke screening. Etter hvert som forekomsten øker av antibiotika-resistente bakterier, vil derfor verdien av screening avta. Når det gjelder smittsomme sykdommer kan hensynet til smittespredning imidlertid bety at samfunnshensyn veier tyngre enn individuelle verdier.

1.2 Screening for bærerskap med multiresistente organismer

MRSA

Indikasjon for MRSA-screening og håndtering av enkelttilfeller og utbrudd av MRSA-infeksjon eller bærerskap er godt dokumentert i MRSA-veilederen

(<http://www.fhi.no/dokumenter/9bc2e5e450.pdf>).

Rutinene for dette er godt innarbeidet, og det bør foreligge god grunn før en gjør endringer.

Screeningmetoder:

Det fins ingen etablert gullstandard for MRSA-screening. Ingen screeningmetode vil kunne påvise enhver forekomst av MRSA. Hvert sykehus og laboratorium bør velge den/de metoder som er best egnet for egne forhold. Før smitteoppsporing rundt et kjent MRSA-tilfelle er det viktig å kontrollere at den MRSA-stammen det skal undersøkes for lar seg påvise av laboratoriets rutinemetode.

Ved både genteknologiske metoder og dyrkningsbaserte metoder kan en oppnå økt sensitivitet ved et anrikningstrinn i forkant.

Kromogene medier:

Bør leses av etter både 24 og 48 timer for best mulig sensitivitet. En kan vurdere å gi ut et preliminær-svar etter 24 timer, så fremt rekvirent da er innforstått med at en i sjeldne tilfeller vil kunne få oppvekst av MRSA på dag 2.

Genteknologiske metoder:

Metodene har god sensitivitet og er i hovedsak basert på en kombinert deteksjon av SCCmec og orfX. Positiv prediktiv verdi kan imidlertid være dårlig. Nyttien ligger primært i raske negative svar. Både falske positive og negative svar er mulig (koagulase-negative stafylokokker med signal tilsvarende orfX/SCCmec-tomme SCCmec-kassetter uten mecA kan forekomme i tillegg til MRSA-varianter med endringer i SCCmec eller mec-gen som kan medføre at primere ikke bindes). De genteknologiske metodene anbefales ikke brukt alene. Dyrkning er nødvendig for genotyping, resistenstesting, påvisning av nye MRSA-varianter og påvisning av falske positive PCR-resultater. Rekvirenten må gjøres oppmerksom på at en negativ PCR-test kan overstyres av et senere positivt dyrkningsresultat.

ESBL-A og ESBL-CARBA

Det kommer stadig nye publikasjoner som viser økende forekomst av ESBL-bærerskap. Både økt nysmitte og langvarig bærerskap bidrar til økningen. «Population at risk» kan være vanskelig å definere, men flere studier viser at risikoen for ESBL-A-bærerskap i Skandinavia er assosiert med reise til utlandet og spesielt Sør-Øst Asia. Videre ser man at de fleste tilfellene av ESBL-CARBA i Norge er assosiert med sykehusopphold eller reise i utlandet. Et annet problem er mangel på saneringstiltak for ESBL. Det anbefales at Folkehelseinstituttet utarbeider oppdaterte nasjonale retningslinjer for ESBL-screening på lik linje med MRSA og VRE. En nylig publisert norsk studie av forekomst og risikofaktorer for urinveisinfeksjon med ESBL-A produserende Enterobacteriaceae i allmennpraksis viser en klar sammenheng med utenlandsreise og Sør-Øst Asia især. Studien indikerer at reiseanamnese (utenlandsopphold over 24 timer) må vurderes å inngå i identifiseringen av risikopopulasjon for ESBL-bærerskap ved sykehusinnleggelse. Nasjonale retningslinjer må også ta høyde for bærerforekomst i normalbefolkningen. Her mangler vi nasjonale data.

Screeningmetoder:

Den mest vanlige metoden for screening er bruk av kromogene medier som er selektive for ESBL-A eller ESBL-CARBA-produserende Enterobacteriaceae. Kromogene medier for ESBL-A er relativt godt utprøvd på kliniske prøvematerialer (se pkt. 3.8, Tabell 3), mens det finnes mindre data på kromogene medier for ESBL-CARBA. Utprøvinger av kromogene medier har ikke gitt entydig svar for å kunne anbefale ett kromogent medium foran ett annet. Publiserte evalueringer viser ganske stor forskjell i sensitivitet, spesifisitet, PPV og NPV (se pkt. 3.8, Tabell 3). Ved valg av kromogent medium er det viktig å kjenne til begrensningene til mediene.

Det er beskrevet flere molekylære teknikker for direktepåvisning av ESBL-A eller ESBL-CARBA i prøvematerialer, men dette er svært utfordrende på grunn av den store diversiteten av β -laktamaser.

Foreløpig minimumsanbefaling:

Pasienter som overflyttes fra sykehusavdelinger i utlandet, og som krever innleggelse ved en intensiv-/overvåknings- eller dialyseenhet i Norge, bør ESBL-screenses.

Behov for utvidet screening?

Med tanke på den globale situasjonen med økende forekomst av bærerskap av ESBL og flere studier som nå viser at bare det å reise til høyprevalente områder er en risikofaktor så bør det vurderes en utvidet screening som inkludere screening av pasienter som har vært på reise i et ESBL-høyprevalent område uavhengig av sykehusopphold. Reiseanamnese er derfor viktig.

Anbefalinger fra Folkehelseinstituttet (trenger revisjon):

- Forebygging og kontroll av spredning av multiresistente gramnegative stavbakterier og ESBL-holdige bakterier i helseinstitusjoner (pdf) - <http://www.fhi.no/dokumenter/96331178b9.pdf>
- ESBL-holdige gramnegative stavbakterier http://www.fhi.no/eway/default.aspx?pid=239&trg=List_6212&Main_6157=6263:0:25,6493&MainContent_6263=6464:0:25,6513&List_6212=6218:0:25,6499:1:0:0:::0:0

En ekspertgruppe avga i 2011 en uttalelse til ECDC hvor de under screeningkapittelet konkluderer med: "Active surveillance by rectal screening of any patient transferred across borders into a healthcare facility in another country is strongly recommended by the group of experts"

Ref.: ECDC technical report: Risk assessment on the spread of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (CPE) through patient transfer between healthcare facilities, with special emphasis on cross-border transfer.

http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/110913_Risk_assessment_resistant_CPE.pdf

I 2014 ble det publisert ESCMID guidelines:

Tacconelli E, Cataldo MA, Dancer SJ, De Angelis G, Falcone M, Frank U, et al. ESCMID guidelines for the management of the infection control measures to reduce transmission of multidrug-resistant Gram-negative bacteria in hospitalized patients. Clin Microbiol Infect 2014;20 Suppl 1:1-55

VRE

VRE-bærerskap og -infeksjon er en økende trussel i moderne medisin.

Det fremheves at det bør brukes buljong i tillegg til kromskål ved screening av kjente VRE-bærere og pasienter som overføres fra sykehus med kjent VRE problematikk, for å ha høyest mulig sensitivitet, men at screening med kromskål i med 48t inkubasjon ellers anses som bra nok. Inkubasjonstiden anbefales opprettholdt.

Anbefalinger fra Folkehelseinstituttet:

Prøvetaking for VRE i sykehus og sykehjem

Screening ved innleggelse

Følgende pasienter bør undersøkes for VRE ved innleggelse i sykehus:

- Alle pasienter som i løpet av siste 12 måneder har vært innlagt på helseinstitusjon utenfor Norden.
- Alle pasienter som har vært innlagt på ved norsk eller nordisk helseinstitusjon med pågående VRE-utbrudd

På sykehjem bør nye beboere undersøkes for VRE dersom de fyller screeningskriteriene ovenfor og VRE-status er ukjent.

Smitteoppsporing ved uventet funn av VRE

- Ved funn av VRE hos inneliggende pasient tas prøve av alle inneliggende pasienter på samme avdeling.
- Dersom det blir funnet flere tilfeller av VRE på samme avdeling, utvides prøvetakingen til andre avdelinger der VRE-positive pasienter i løpet av nåværende opphold har vært innlagt.
- Det er ikke anbefalt å ta prøver av personalet.

Kontrollprøver

Som hovedregel er det ikke nødvendig å ta kontrollprøver av en person som har fått påvist VRE. En eller flere negative kontrollprøver utelukker ikke kolonisering, og personen må anses å være kronisk kolonisert.

Ref.: Håndtering av vankomycinresistente enterokokker (VRE) ved norske sykehus og sykehjem

http://www.fhi.no/eway/default.aspx?pid=239&trg=List_6212&Main_6157=6263:0:25,6493&MainContent_6263=6464:0:25,6513&List_6212=6218:0:25,6497:1:0:0:::0:0

I kampen mot den høye forekomsten av de multiresistente bakteriene vil screening aldri kunne erstatte basale smittevernrutiner, screening vil forbli kun nyttig supplement til disse. God håndtering av disse bakteriene vil forbli tuftet på basale smittevernrutiner.

1.3 Overvåking av funn med nosokomial betydning fra mikrobiologidatabasen

Bakgrunn

Den mikrobiologiske databasen kan betraktes som gullgruve for overvåking av prosesser både i og utenfor sykehus.

Hensikt

Hensikt med overvåking av utvalgte agens i mikrobiologidatabaser er todelt:

1. Tidlig påvisning av infeksjonsutbrudd
2. Etablering av kunnskap om forekomst kan sette virksomhetens ledelse i stand til å forbedre prosesser og vedlikeholde resultatet av dette

Ansvar for overvåkingen kan plasseres hos mikrobiologene eller hos smittevernpersonell, men i begge tilfeller (1-2) er virksomhetens ledelse essensiell medspiller.

Forutsetninger for å kunne benytte data etter hensikten

Forutsetninger for at slik overvåking skal kunne brukes etter hensikten:

- Klart definerte ansvars- og myndighetsforhold for datauttrekk, plotting av data, kommunikasjon med virksomhetens ledelse, oppfølging av resultater
- Hensiktsmessig verktøy for datauttrekk/behandling, uavhengig av avdelingstype.

Nærhet til ledelsen vil alltid være essensielt for at overvåkingen skal tjene hensikten.

Minimumsutvalg og datapresentasjon

Det anbefales som minimum å overvåke forekomst av *Pseudomonas aeruginosa* og *Clostridium difficile*. Andre agens som reflekterer sykehus-prosesser (smittevern) er for eksempel *S. aureus* fra enkelte enheter.

I tillegg kan ESBL-A, ESBL-CARBA, MRSA og VRE også overvåkes, disse på avdelingsnivå. Hver institusjon bør vurdere om ytterligere agens skal inkluderes, enten totalforekomst eller for enkelte avdelinger. Ulike korreksjoner vil muliggjøre benchmarking, nevnerne kan for eksempel være antall liggedøgn, antall respiratordøgn, antall fødsler.

Ulike elektroniske systemer muliggjør forskjellig grad av automatisering av datauttrekk og ditto systematisering for overvåkingsformål (Whonet, SatScan). Videre bemerkes at statistisk prosesskontroll (SPC) er kraftfullt og enkelt ledelsesverktøy som med stor fordel kan brukes i overvåkingen. SPC krever at dataene plottes i tidsserier. Selv om SPC ennå ikke har slått rot på sykehus, er dette velegnet ledelsesverktøy som gir hurtig respons ved forandring av prosesser og smidig mulighet til å styre forbedringer. Det er mulig å organisere fellesopplæring, dersom dette er ønskelig fra flere laboratorier.

Anbefaling

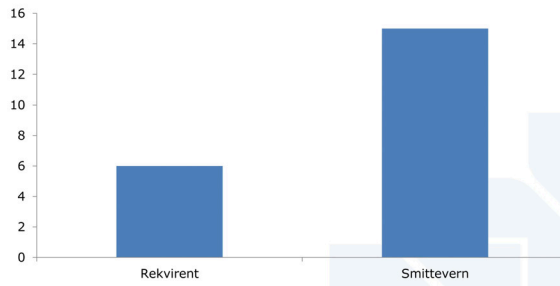
Smittevernarbeid i sykehusene bør forankres direkte i ledelsen slik Smittevernloven beskriver. Laboratoriene må i samarbeid med smittevernpersonell og ledelsen på sykehusene arbeide for at disse forutsetningene i størst mulig grad er oppfylt.

2 SAMMENDRAG OG LYSBILDER FRA INNLEGGENE

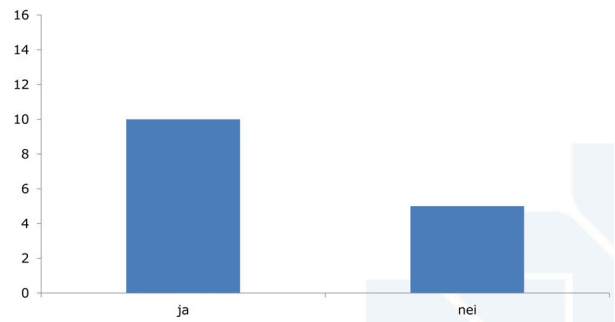
2.1 Spørreundersøkelse: Overvåking av problembakterier



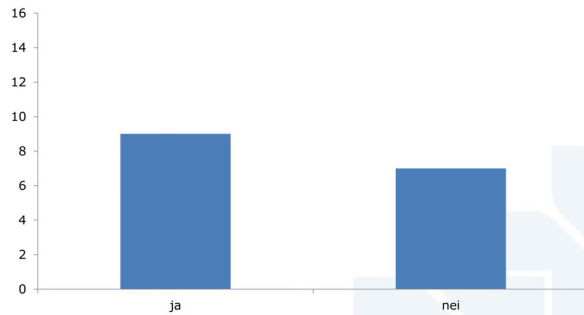
Svarrapport går til (n=15)



Har overvåkingen avslørt utbrudd? (n=15)



Legges resultatene frem for ledelsen ved virksomheten (n=16)



løpende erfaring fra Smittevernseksjonen (fra livet....):

....den som leter, den finner

2.2 Screening for mikrobe-indusert sykdom

Ivar Sønbo Kristiansen, Avdeling for helseledelse og helseøkonomi, Universitetet i Oslo

Screening er en metode der man med en “enkel” test stratifiserer individer i grupper med høy og lav risiko for sykdom. Ytterligere tester kan deretter benyttes for å diagnostisere sykdom. Screeningstester kan være mikrobiologiske, klinisk-kjemiske, billedtekniske, anamnesticke spørsmål mv. Screeningstestens egenskaper karakteriseres med den sensitivitet (sannsynlighet for sykdom når testen er positiv) og spesifisitet (sannsynlighet for at testen er negativ når sykdom ikke er tilstede). Positiv prediktiv verdi (PPV) er sannsynligheten for at sykdom er tilstede når testen er positiv, mens negativ prediktiv verdi (NPV) er sannsynligheten for at sykdom ikke er tilstede når testen er negativ. PPV og NPV er en funksjon av (følger som logisk konsekvens av) testens sensitivitet, spesifisitet og sannsynlighet for at sykdom er til stede (prevalens av sykdom). Denne sammenhengen kan beregnes med Bayes’ formel (teorem) eller enklere med en firefeltstabell.

Oftest screener man på sykdom med en prevalens på mindre enn 5%. Fordi de fleste tester har en spesifisitet på mindre enn 95%, vil PPV da bli lav, og lavere enn man intuitivt ville tro. Med mindre man har en svært spesifikk test, vil PPV være lav og NPV være høy når prevalensen av sykdom er lav. Dette betyr også at screeningstesting gir mange falsk positive testutfall når prevalensen er lav med mindre testen har meget høy spesifisitet.

Screening innebærer at man kan ha prinsipielt fire ulike testutfall: sant positive, falskt positive, sant negative og falskt negative. Alt annet like vil en mer sensitiv test gi flere sant positive og færre falskt negative. Alt annet like vil også en mer sensitiv test gi færre falsk positive og flere sant negative. Vi ønsker derfor at screeningstester har både høy sensitivitet og spesifisitet. I praksis er det imidlertid nesten alltid slik at testene blir mindre spesifikke når de blir mer sensitive og omvendt.

Design av screeningprogrammer bør ta hensyn til alle fire testutfall og hvordan pasienter og samfunn verdsetter disse. Kostnader og kostnadseffektivitet vil også være sentrale argumenter. Fordi ulike pasienter kan ha ulik verdsetting av de fire testutfall, kan optimalt valg av screeningstrategi avhenge av pasientens preferanser. Når det gjelder smittsomme sykdommer kan hensynet til smittespredning imidlertid bety at samfunnshensyn veier tyngre enn individuelle verdier.

2.3 Overvåking med SPC – hvordan kan funnene bidra til kvalitetsforbedring?

Mette Walberg; Vestre Viken HF

Epost: mette.walberg@vestreviken.no

Introduksjon

Den mikrobiologiske databasen er en gullgrube for overvåking av ulike funn, bl.a. for funn som har nosokomial betydning. *Pseudomonas aeruginosa* er en art med nosokomialt preg, mens *Clostridium difficile* og *Staphylococcus aureus* er arter som smitter både i og utenfor sykehus. Atter andre arter har størst betydning utenfor sykehus, disse ligger utenfor kvalitetsforbedring av sykehus-prosesser.

Statistisk prosesskontroll (SPC) er kraftfullt og enkelt verktøy som kan benyttes i overvåking av prosesser. SPC er tidligere mest brukt i industrien, og har ennå ikke slått rot innen overvåking av prosesser på sykehus. SPC er enkelt å bruke og gir hurtig respons ved forandring av prosesser. SPC kan brukes som ledelsesverktøy og er velegnet til å styre og følge forbedring av prosesser.

Materiale og metode

I SPC plottes data i tidsserier og ikke som samledata. Ulike kontroll-charts inngår i SPC. Noen av disse egner seg til overvåking av hyppige hendelser, andre egner seg bedre til å overvåke hendelser som opptrer sjelden. SPC er enkelt å forstå og lett å bruke.

Resultater

I Vestre Viken (VV) benyttes SPC til overvåking av utvalgte nosokomiale agens, såkalte alarmbakterier. Disse er del av måltavlen i smittevern som er forankret i ledelsen i virksomheten. Kun unike isolater inngår (repetitive funn unngås). Agens som omfattes er *Ps. aeruginosa* på intensivavdelinger og *S. aureus* på Barselavdelinger. *Cl. difficile* er et annet velegnet agens, dog kun nosokomiale funn. Smittevernavdelingen har ansvaret for SPC-overvåkingene, også for datafangst fra Mikrobiologidatabasen.

Smittevernavdelingen rapporterer SPC-data til ledelsen på gjeldende avdelinger med jevne mellomrom samt til ledelsen i VV via Sentralt Kvalitetsutvalg. Ved utbrudd økes rapporteringsintervallene.

SPC har vært nyttig verktøy i arbeidet med kvalitetsforbedring i VV. Således er forekomsten av *S. aureus* på Barselavdelingen på Bærum sykehus redusert til halvparten siden 2004. Hovedgrunnen til suksessen i forbedringsarbeidet har vært ledelses-forankring.

Ledelsen i VV ser SPC som nyttig ledelsesverktøy.

Anbefalinger

1. Ad organiseringens betydning for kvalitetsforbedring: Eierskap til og drift av SPC-basert overvåking bør plasseres nær ledelsen i virksomheten. Med slik organisering blir overvåkingen mer robust og mindre sårbar. På denne måten vil man sikre interesse for kvalitetsforbedring av prosesser. I praksis vil dette ofte bety at SPC-overvåking ivretas bedre av smittevernpersonell enn av mikrobiologilabben. Ansvar for datafangst er mindre kritisk og kan plasseres både hos smittevern- og mikrobiologipersonell - lokal kapasitet og prioriteringer bør avgjøre.
2. Ad valg av agens: Nosokomiale agens bør prioriteres høyest.

3. Ad nevner: Prosesser kan overvåkes både med og uten nevner, for *benchmarking* er nevner essensielt. Nevner må tilpasses den enkelte overvåking og bør alltid avspeile aktivitet på gitt avdeling. *Ps. aeruginosa* på intensivavdelinger kan korrigeres for intensivliggedøgn, *S. aureus* på Barselavdelinger kan korrigeres for antall fødsler. Overvåking av *Cl. difficile* (nosokomiale funn kun) kan korrigeres for liggedøgn på gitt avdeling.



Overvåking med SPC –

hvordan kan funnene bidra til kvalitetsforbedring?

Smittevernoverlege Vestre Viken HF
2012 11 02 mette.walberg@vestreviken.no

Oppdragsdokumentet for 2012 (HOD, H-SØ)

- Reduksjon av helsetjeneste-assosierte infeksjoner
- Reduksjon i antibiotikaresistens
- ...ledelsen skal bruke data til forbedring

Oppdragsdokumentet for 2012 (HOD, H-SØ)

- Reduksjon av helsetjeneste-assosierte infeksjoner
- Reduksjon i antibiotikaresistens
- ...ledelsen skal bruke data til forbedring

- Insidens av postoperative sårinfeksjoner (NOIS)
- Rasjonell antibiotikabruk
- Etterlevelse av smykkefrihet
- Alarmbakterier
- CVK-sepsis (NOIS-intensiv)
- Kateter-UVI

Oppdragsdokumentet for 2012 (HOD, H-SØ)

- Reduksjon av helsetjeneste-assosierte infeksjoner
- Reduksjon i antibiotikaresistens
- ...ledelsen skal bruke data til forbedring

- Insidens av postoperative sårinfeksjoner (NOIS)
- Rasjonell antibiotikabruk
- Etterlevelse av smykkefrihet
- Alarmbakterier
- CVK-sepsis (NOIS-intensiv)
- Kateter-UVI

Oppdragsdokumentet for 2012 (HOD, H-SØ)

- Reduksjon av helsetjeneste-assosierte infeksjoner
- Reduksjon i antibiotikaresistens
- ...ledelsen skal bruke data til forbedring

- Insidens av postoperative sårinfeksjoner (NOIS)
- Rasjonell antibiotikabruk
- Etterlevelse av smykkefrihet
- Alarmbakterier
- CVK-sepsis (NOIS-intensiv)
- Kateter-UVI

Alarmbakterier (=gullgruve)

- Funn med nosokomial betydning
- (NB! ikke det samme som "problembakterier")

Alarmbakterier

- Hos utvalgte rekvirenter:
 - *S. aureus* (Barselavdelinger)
 - *Ps. aeruginosa* (Intensivavdelinger)

- MRSA
- ESBL
- VRE
- *C. difficile*

Alarmbakterier - ansvarsforhold

Smittevernavdelingen

- fisker data i mikrobiologi-databasen
- plotter data i SPC
- presenterer dataene for prosess-eier (linjen) - hyppig
- presenterer ditto for ledelsen – sjeldnere

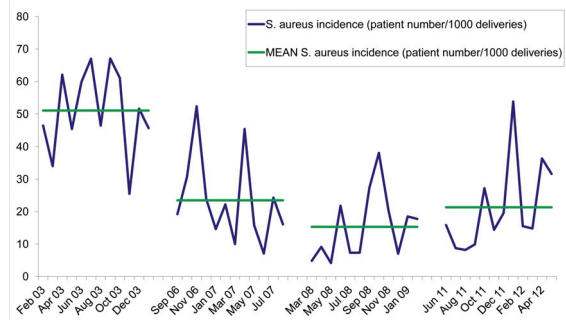
Linjen bruker SPC-dataene styring av egen virksomhet
Ledelsen bruker SPC-data til utløsning av forbedringsarbeid (er ofte avdelingsovergripende)

Alarmbakterier - utfordringer

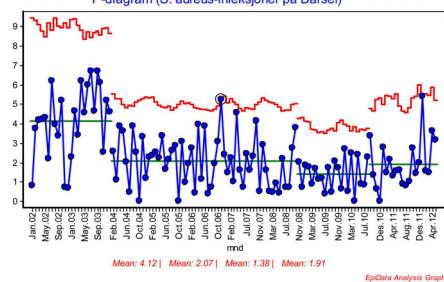
- Rekvirering av prøver (inneliggende pasienter vs kontroll-pasienter) – tydelig ledelse er forutsetning for suksess
- Ulike datasystemer
- Endring av kodeverk



Bærum hospital, Postnatal ward
S. aureus infections



P-diagram (S. aureus-infeksjoner på Barsel)

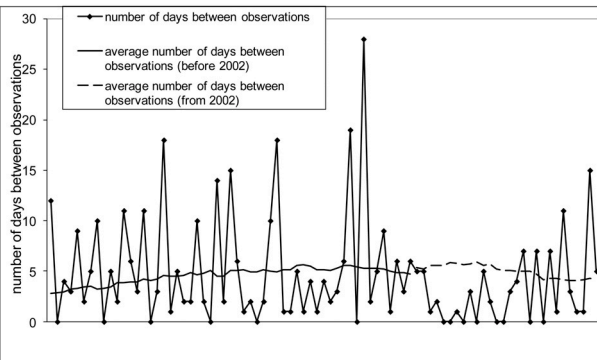


Standard forbedringsmetodikk

- En aksjonær fra hvert ledd i kjeden

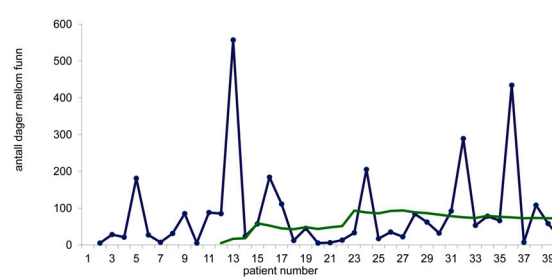


Ps. aeruginosa



Ps. aeruginosa

Bærum hospital, ICU
Ps. aeruginosa incidence
May 2003 – April 2012



Ledelsesforankring

Smittevernavdelingen i VV

- er organisert i stab til ledelsen
- har etablert måldokument som er godkjent av ledelsen
- rapporterer på SKU månedlig (alarmbakterier inngår)
- rapporterer til sykehusdirektører minst halvårlig
- rapporterer på morgenmøter med ujevne mellomrom



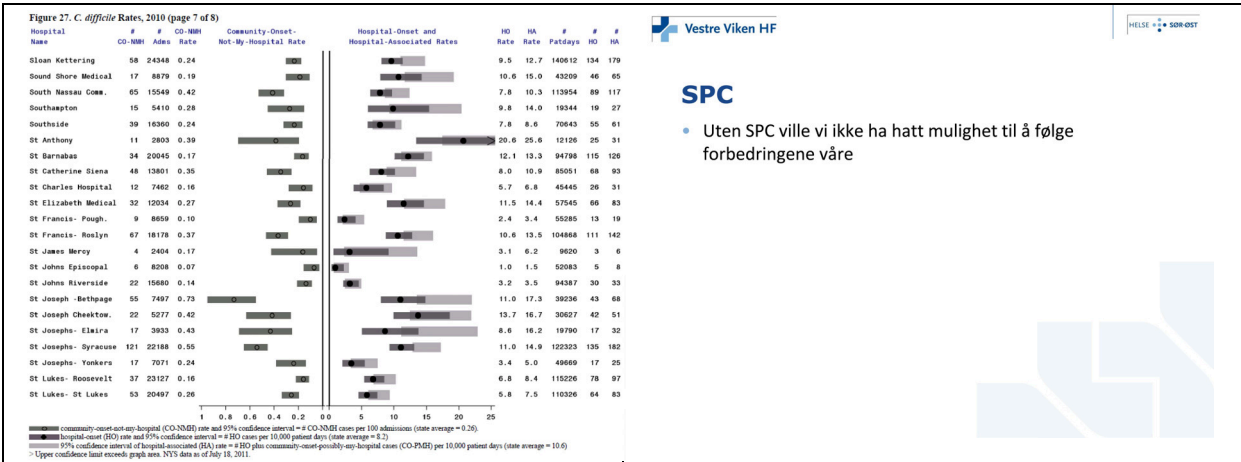
USA (alle stater) – masse data på www

Masse data naturligvis

Cl. difficile

- Community-onset (pr. 100 innleggelser)
- Hospital-onset (pr. 10 000 liggedøgn)





SPC

- Uten SPC ville vi ikke ha hatt mulighet til å følge forbedringene våre

Vestre Viken HF

Hvilke agens bør overvåkes?



Vestre Viken HF

Hvem bør ha ansvaret for slik overvåking?



Vestre Viken HF

løpende erfaring fra Smittevernseksjonen (*fra livet.....*)

....den som leter, den finner



Sykehus

Mål og strategier - Windows Internet Explorer

http://www.helse-sorost.no/omoss/strategier/Sider/side.aspx

Nasjonalt faglig nettingslin... http://qualitysafety.bmj.c... Web Slice-gallen Postbanken.no - Innloggi... Regionalt kompetansen...

Mål og strategier

Avdelinger
Tillitsvalgte
Brukerutvalg
Årsrapporter

HELSE SØR-ØST

5 mål
Vi har satt oss fem ambisiøse mål for perioden 2011-2014. De kommer i tillegg til vårt kontinuerlige arbeid for å øke pasientsikkerheten og å redusere ventetidene.

1. Ventetiden er redusert og pasienten opplever ikke fristrudd
2. Sykehusinfeksjoner er redusert til under 3 %
3. Pasienten får timeavtale sammen med bekreftelse på mottatt henvisning
4. Alle medarbeidere skal involveres i oppfølging av medarbeiderundersøkelsen med etablering av forbedringstiltak for egen enhet
5. Det er skapt økonomisk handlingsrom som sikrer nødvendige investeringer

Gjennom arbeidet med å nå disse målene, forventer vi en reduksjon i ventetider, økt pasientsikkerhet, bedre tilgjengelighet og økt kvalitet i pasientbehandlingen.

Strategidokumenter:

- Utforming av spesialisthelsetjenesten mot 2020 - strategirullering

2.4 Utbruddsdeteksjon med Whonet/SaTScan

Frode Width Gran, Avd. for Medisinsk Mikrobiologi, St. Olavs Hospital HF

Epost: frode.gran@stolav.no

Introduksjon

Programvaren Whonet har vært benyttet i norske mikrobiologiske laboratorier i varierende grad i mange år. Whonet er senere blitt integrert med SaTScan og denne integreringen gir avanserte muligheter for utbruddspåvisning. Implementering av Whonet og eksport av data fra laboratoriesystemene har tidligere medført utfordringer som nå er redusert takket være oppgradering av systemer. Whonet er fleksibelt i håndtering ulike formater og strukturer. Whonet er velegnet for påvisning av utbrudd av nosokomiale infeksjoner.

Materiale og metode

Ved St. Olavs Hospital benyttes Whonet/SaTScan til overvåkning av utvalgte agens. SaTScan ble i utgangspunktet laget for å vurdere geografiske kreft-clustre i samfunnet og gir vide muligheter for å definere "clustre": både tid og rom kan brukes. Rom-/lokalisasjonsbegreper er senere utvidet og omfatter nå poster, avdelinger og sykehus, men også eksempelvis resistensprofiler. Det er rikelig mulighet for kombinasjon av koder, som for eksempel kan uttrykke flyt av pasienter, flyt av personell eller begge deler. En kan også benytte postnummer (alternativt benytte en fil med geografiske koordinater). Grupper av koder kan også benyttes. Ulike agens bør overvåkes separat for å minimere støy. Whonet lar seg styre fra kommandolinje og kan derfor automatiseres ved hjelp av en "timer" som for eksempel Windows Scheduler. Dette gjør at man kan automatisere hele prosessen fra fil er generert i laboratoriesystemet til ferdige analyser foreligger i EXCEL (Fig. 1). Ved St. Olavs Hospital har vi i tillegg automatisert prosessen fra filene genereres frem til ferdig behandlede filer i EXCEL. Filene oppdateres automatisk en gang i døgnet.

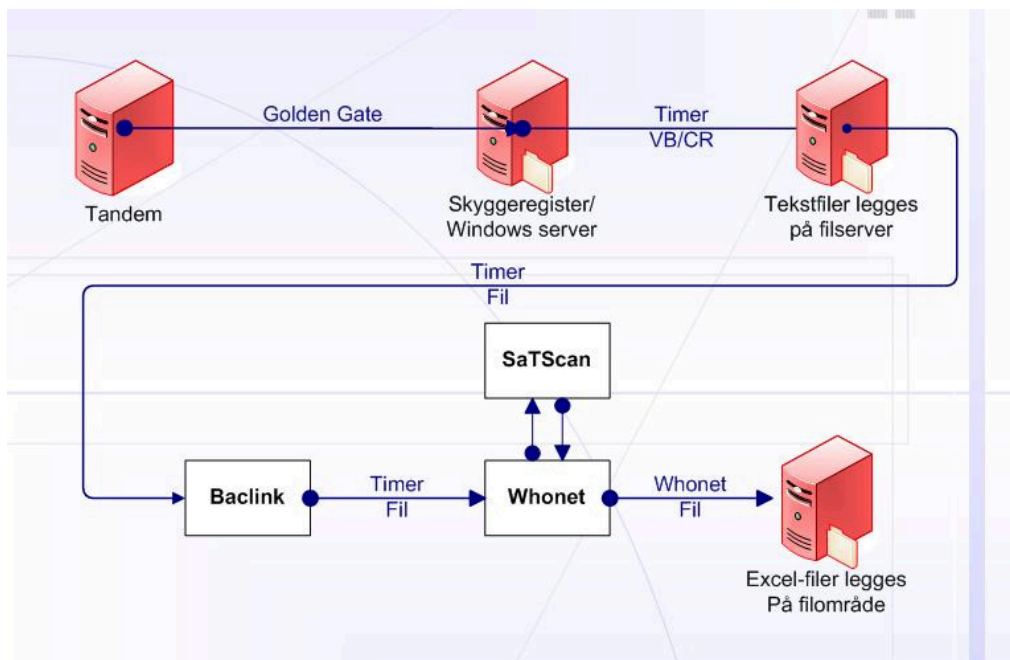


Fig 1: Prosesskart St. Olavs Hospital

Hvert døgn produseres nye clusteranalyser ved St. Olav. Disse legges i egne faner. Det er vide muligheter for definisjon av utvalgskriterier. Systemet gir "alarmer" med informasjon om

startdato, signaldato, antall observasjoner i clusteret, forventet antall (baseline), styrke (hvor sjeldent dette opptrer). Sensitivitet og spesifisitet og P-verdi velges etter behov. Prosessen er filbasert og kan kjøres i sikre soner.

Lenker til informasjon og nedlasting programvare:

Whonet: www.whonet.org

SaTScan: www.satscan.org.

SaTScanner inkludert i Whonet-installasjonen.

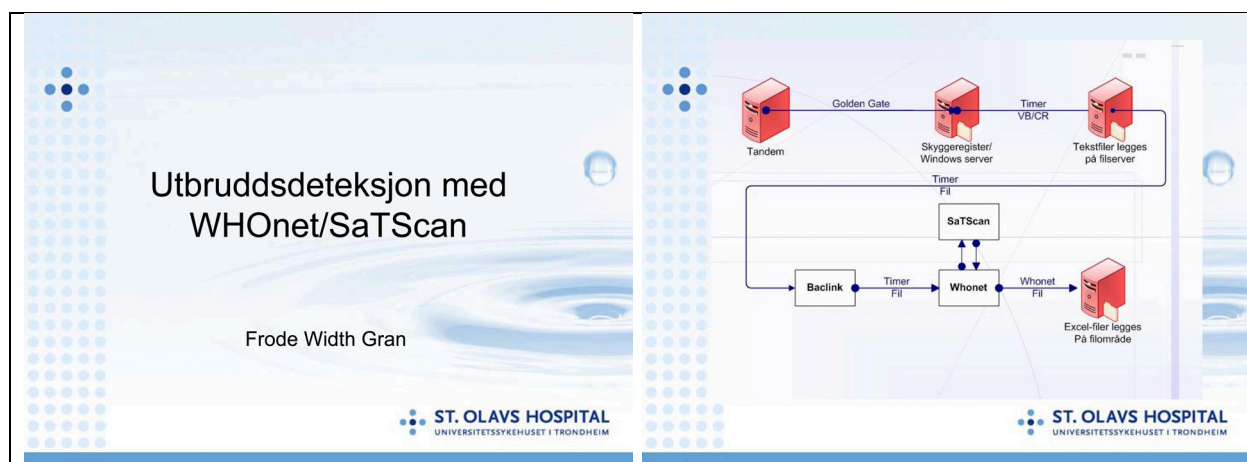
Konklusjon

Ved St. Olavs Hospital ser vi store fordeler ved å automatisere slike analyser. Basert på vår erfaring gir Whonet/SaTScan relevante signaler ved opphopning av ulike mikrober ved sykehuset. Det er utført analyser retrospektivt som indikerer at en eksempelvis ville kunne ha oppdaget Dent-o-Sept utbruddet vesentlig tidligere enn norske myndigheter gjorde.

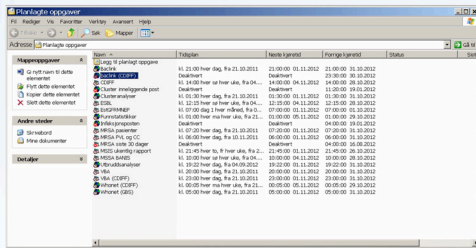
Oppfølging av analysene bør gjøres av personell med god kjennskap til interne rekvirent- og avdelingskoder, samt Whonet-koder. Prosessene er følsomme for endringer i kodeverk.

Referanser til bruk av whonet/SaTScan for lokale og regionale utbrudd

1. Automated use of WHONET and SaTScan to detect outbreaks of Shigella spp. using antimicrobial resistance phenotypes, *Epidemiol.Infect.* (2010), 138, 873–883. *f*Cambridge University Press 2009 doi:10.1017/S0950268809990884
2. Automated Detection of Infectious Disease Outbreaks in Hospitals: A Retrospective Cohort Study, Huang SS, Yokoe DS, Stelling J, Placzek H, Kulldorff M, et al. (2010) Automated Detection of Infectious Disease Outbreaks in Hospitals: A Retrospective Cohort Study. *PLoS Med* 7(2): e1000238. doi:10.1371/journal.pmed.1000238



Automatiske jobber styrt via timer



ST. OLAVS HOSPITAL
UNIVERSITETSSYKEHUSET I TRONDHEIM

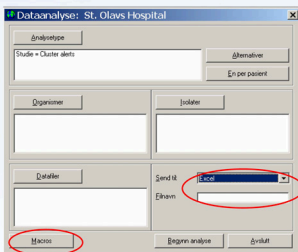
Eksempel på tekststreng til timer.

C:\Programfiler\WHONET5\whonet2.exe "Clusteranalyser.rpt"

- Report name=Clusteranalyser
- AMM CLUSTER POSTNR.mcr
- AMM CLUSTER INNE AVD.mcr
- AMM CLUSTER INNE POST.mcr

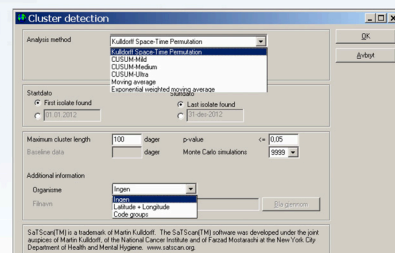
ST. OLAVS HOSPITAL
UNIVERSITETSSYKEHUSET I TRONDHEIM

Tilordne makroer



ST. OLAVS HOSPITAL
UNIVERSITETSSYKEHUSET I TRONDHEIM

Clusteranalyser



ST. OLAVS HOSPITAL
UNIVERSITETSSYKEHUSET I TRONDHEIM

Output-filer

Namn	Størrelse	Type	Endret dato
BA_basanti oppsummering.xls	467 kB	Microsoft Excel...	29.10.2012 01:01
BA_basanti pasienter.xls	18 626 kB	Microsoft Excel...	29.10.2012 01:01
BA45 blodkultur oppsummering.xls	30 kB	Microsoft Excel...	18.06.2012 10:23
BA45 blodkultur pasienter.xls	28 kB	Microsoft Excel...	18.06.2012 10:23
C_officiale pasienter inne.xls	33 946 kB	Microsoft Excel...	29.10.2012 00:07
C_officiale rekvisiter areu.xls	3 070 kB	Microsoft Excel...	29.10.2012 00:07
Cluster inne avd.xls	1 950 kB	Microsoft Excel...	29.10.2012 19:22
Cluster inne post.xls	1 113 kB	Microsoft Excel...	29.10.2012 19:23
Cluster innleggende avdeling (linkk)2.xls	23 kB	Microsoft Excel...	03.11.2011 10:21
Cluster innleggende avdeling (linkk).xls	19 kB	Microsoft Excel...	27.05.2011 21:03
Cluster innleggende avdeling (linkk)3.xls	24 kB	Microsoft Excel...	04.09.2012 00:32
Cluster innleggende rekvisiter2.xls	26 kB	Microsoft Excel...	02.11.2011 14:59
Cluster innleggende rekvisiter.xls	3 979 kB	Microsoft Excel...	04.09.2012 00:35
Cluster postre.xls	5 492 kB	Microsoft Excel...	29.10.2012 01:31
Clusteranalyse Post.xls	25 kB	Microsoft Excel...	28.11.2011 09:56
ESBL oppsummering.xls	17 886 kB	Microsoft Excel...	29.10.2012 01:02
ESBL pasienter.xls	15 546 kB	Microsoft Excel...	29.10.2012 01:02
GAS oppsummering.xls	453 kB	Microsoft Excel...	29.10.2012 01:28
GAS pasienter.xls	88 277 kB	Microsoft Excel...	29.10.2012 01:23
GAS oppsummering.xls	2 962 kB	Microsoft Excel...	30.10.2012 09:01
GAS pasienter.xls	34 278 kB	Microsoft Excel...	30.10.2012 09:01
PP_aeruginosa oppsummering.xls	1 270 kB	Microsoft Excel...	29.10.2012 01:31
PP_aeruginosa pasienter.xls	38 057 kB	Microsoft Excel...	29.10.2012 01:31
SS_aerueus BAMS oppsummering.xls	471 kB	Microsoft Excel...	29.10.2012 01:00
SS_aerueus BAMS pasienter.xls	8 343 kB	Microsoft Excel...	29.10.2012 01:00
SS_aerueus pasienter.xls	14 207 kB	Microsoft Excel...	25.10.2011 10:57

ST. OLAVS HOSPITAL
UNIVERSITETSSYKEHUSET I TRONDHEIM

Output-filer

St. Olavs Hospital
Macro = AMM innleggende postre
Data filnavn: olar2011.sto, st_olar2012.sto
Antall isolater = 10980

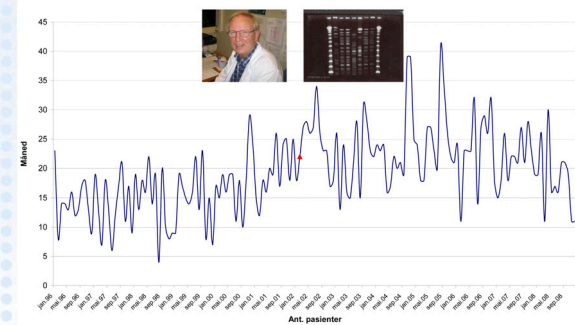
En per pasient - Bare første isolat
Use expert interpretation rules
Type sted=In, ku, eme, int
Pnevdat=01.01.2011 - 31.12.9999

Kode	Beskrivelse	Startdato	Signal dato	p.vale	Number observed	Number expected	Størrelse
ecoM02	ecoM02	03.03.2012	25.10.2012	0,007	29	10,13	ecoM02
ecoO01	ecoO01	12.10.2012	25.10.2012	0,508	5	0,54	ecoO01
cepN05	cepN05	12.10.2012	25.10.2012	0,2022	3	0,13	cepN05

ST. OLAVS HOSPITAL
UNIVERSITETSSYKEHUSET I TRONDHEIM

Case 1: Dent-O-Sept

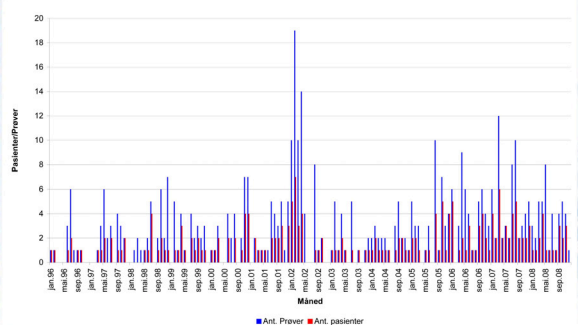
St. Olavs - P. aeruginosa - 1996 - 2008 (Ant. Pasienter - kun første funn)



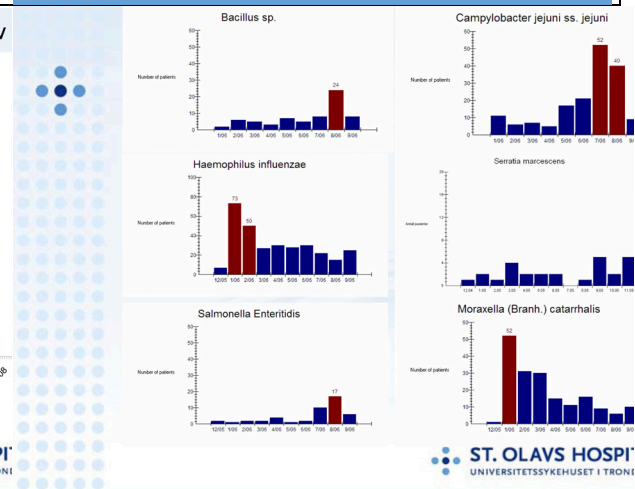
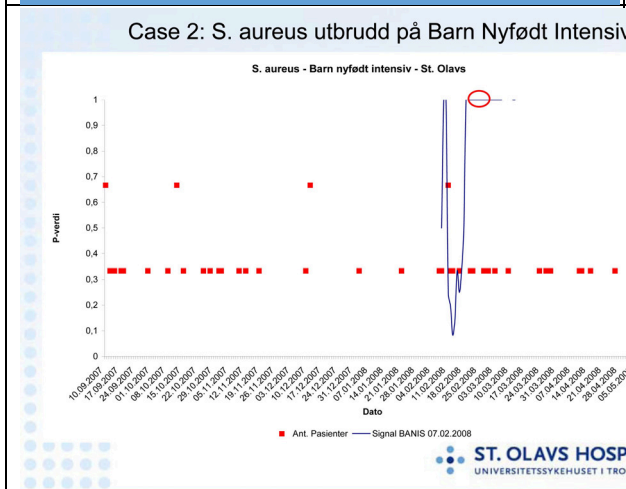
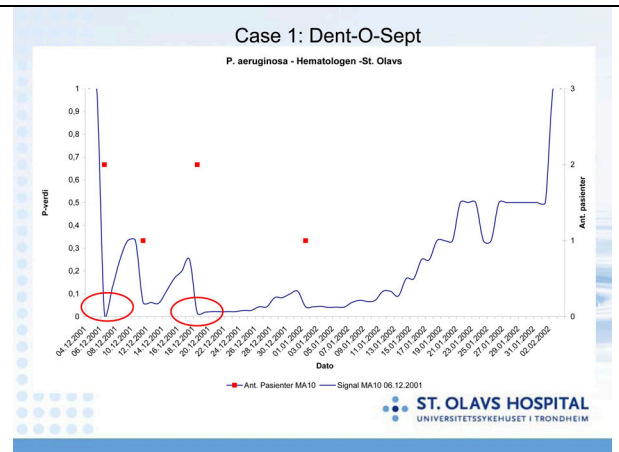
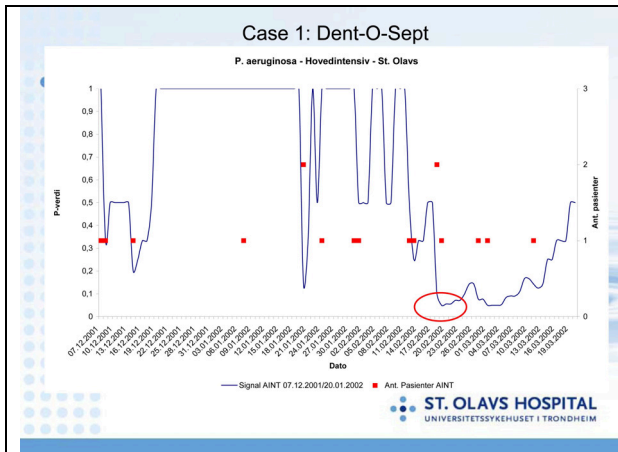
ST. OLAVS HOSPITAL
UNIVERSITETSSYKEHUSET I TRONDHEIM

Case 1: Dent-O-Sept

St. Olavs - Hovedintensiv - P. aeruginosa - 1996 - 2008



ST. OLAVS HOSPITAL
UNIVERSITETSSYKEHUSET I TRONDHEIM



Spørsmål

1. Er det tilfredstillende at tilnærmet ingen norske laboratorier driver med systematisk overvåkning?
2. Hva gjør vi med det?

2.5 Screening ved sykehusinnleggelse: Indikasjoner for VRE, ESBL og MRSA. Hva er praksis i Norge?

Per Espen Akselsen, Helse Bergen

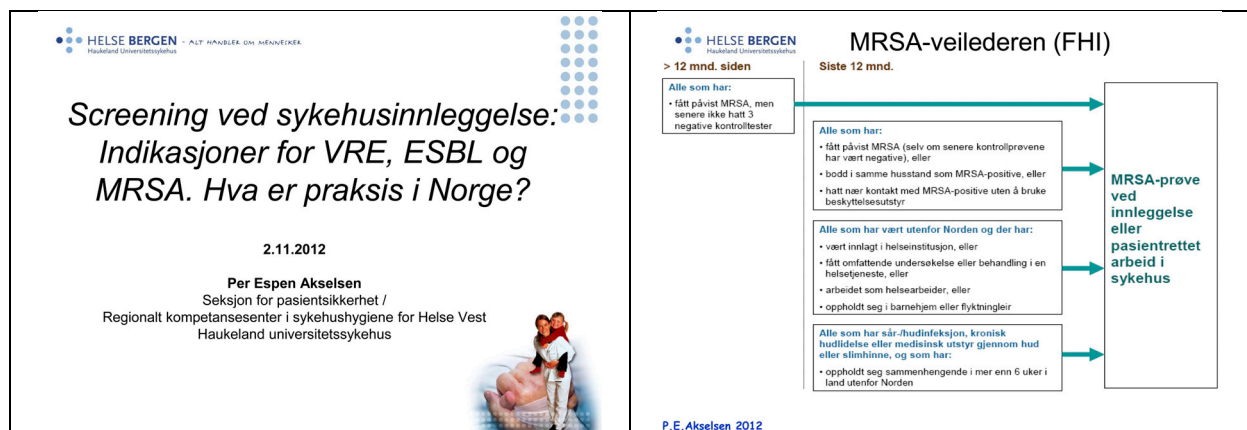
Epost: per.akselsen@helse-bergen.no

Det sendes spørreskjema til smittevernleger og/eller mikrobiologer ved et utvalg norske sykehus for å kartlegge praksis. Svarene sammenholdes med anbefalingene fra Nasjonalt folkehelseinstitutt for screening. Spørsmålene til sykehusene vil bl.a. omfatte:

- Hvilke mikrober screenes det for (MRSA, VRE, ESBL, karbapenemresistente Enterobacteriaceae/Pseudomonas/Acinetobacter)?
- Hva slags prøvemateriale (rektalpensel + prøve fra evt. foci)?
- Kriterier for screening – som MRSA eller?
- Hurtigmetodikk – tid for svar?

Med bakgrunn i funnene når det gjelder praksis og FHIs anbefalinger legges det opp til diskusjon:

- Hva er konsekvensene av screening? Isoleres pasientene og er det kapasitet til å isolere alle som blir funnet? Er det nødvendig og hensiktsmessig å isolere alle. Skal vi i stedet satse på basale smittevernrutiner?
- Er screening-metodikken sensitiv nok?
- Hva er «bakgrunnsforekomsten», dvs forekomsten blant nordmenn som kun har vært på feriereise i andre land, men ikke har vært i kontakt med helsetjenester i utlandet.
- Hvor lett er det å implementere denne type retningslinjer, og hvor differensierte bør de være?
- Konsekvenser for pasienter som blir diagnostisert som bærere/kolonisert?



MRSA - Hvilke prøver?

PASIENTER

- Nese
- Svelg
- Perineum
- Sår, eksem, ferske arr
- Innstikksted for fremmedlegemer
- Urinprøve dersom permanent kateter

P.E.Akselsen 2012

Nasjonal anbefaling: Håndtering av vankomycinresistente enterokokker (VRE) ved norske sykehus og sykehjem

Publisert 25.08.2011, oppdatert: 25.08.2011, 13:53
Stikkord: Smittevern, Helseinstitusjoner, Sykehjemsinfeksjoner

Forekomsten av vankomycinresistente enterokokker (VRE) har vært lav i Norge. Siden siste halvdel av 2010 er det registrert en økt forekomst av VRE, hovedsakelig grunnet utbrudd i to store sykehus. De fleste pasientene som har fått påvist VRE har ikke hatt infeksjon, men vært kolonisert i tarmen. Nedfor gis Folkehelseinstituttets anbefalinger for håndtering av VRE ved norske sykehus og sykehjem.

Anbefalingene gir generelle råd for håndtering av VRE. Ved utbrudd bør andre og mer omfattende tiltak vurderes. Disse anbefalingene er foreslåtte, og er basert på dagens situasjon. Endringer i anbefalingene vil bli kunngjort på Folkehelseinstituttets nettsider.



Illustrasjonsfoto, copyright: Colourbox.no

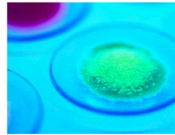
- Siste 12 mnd innlagt i helseinstitusjon utenfor Norden
- Innlagt i nordisk helseinstitusjon med pågående VRE-utbrudd

P.E.Akselsen 2012

Nye anbefalinger om forebygging av resistente mikrober

Publisert 19.06.2009, oppdatert: 09.07.2009, 21:51

Internasjonalt er det sett en betydelig økning av antibiotikaresistens hos gramnegative stavbakterier. For å forebygge økende resistensutvikling i Norge har det vært ønskelig å ha faglige anbefalinger for håndtering av multiresistente gramnegative stavbakterier og ESBL-holdige bakterier (ekstendert spektrum betalaktamase) i norsk helsevesen.



Etter et fagseminar høsten 2008 har en liten arbeidsgruppe ledet fra Folkehelseinstituttet utarbeidet anbefalingene. Utkastet har vært til høring i fagmiljøene og i Antibiotikakomiteen ved Folkehelseinstituttet.

Dersom det identifiseres pasienter med klart økt risiko for å være kolonisert..... Kan det være aktuelt å vurdere rutineundersøkelser i visse situasjoner, og særlig i sårbare avdelinger som ulike typer intensivavdelinger (inkl. nyfødt intensiv og brannskadeavdeling). Formålet med slike undersøkelser vil være å oppdage smittereservoar tidlig og forebygge videre spredning i avdelingene.

P.E.Akselsen 2012

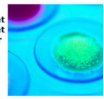
Forside > Tema > Smittevern i helseinstitusjoner

Publisert 10.09.2010, oppdatert: 10.09.2010, 15:36

Flere rapporter om multiresistente gramnegative stavbakterier

Smittevern i helseinstitusjoner
Varsling av utbrudd
Smitteverntiltak
Prevalensundersøkelser av helsevesenassosierte infeksjoner
Mikroorganismer

I den senere tid har det vært flere rapporter om funn av høygradig resistente gramnegative stavbakterier i Europa og i den øvrige verden. Spesielt rapporteres det om bekymringsfull økning av karbapenemase produserende Enterobacteriaceae. Det er påvist KPC-enzym både hos *Klebsiella pneumoniae* og *E. coli* hos norske pasienter (de fleste smittet i utlandet). I tillegg rapporteres det om nye metallo-beta-laktamaser hos Enterobacteriaceae i flere europeiske land - de fleste slike funn synes å ha sitt opphav fra India.



Mikrober med karbapenemase er resistente mot alle betalaktamantibiotika (penicilliner, cefalosporiner og karbapenemer). Egenskapen er lokalisert på plasmid sammen med en rekke

- Folkehelseinstituttet ber norske sykehus om å ha økt oppmerksomhet på muligheten for import av resistente bakterier
- Undersøke pasienter overført fra sykehus i land utenfor Norden for multiresistente gramnegative stavbakterier

P.E.Akselsen 2012

Telefonintervju

- 10 sykehus (ikke-systematisk utvalg)
- Smittevernpersonell
- Kriterier for testing
- Tiltak i påvente av prøvesvar
- Tiltak ved påvist mikrobe
- Hurtigtest

P.E.Akselsen 2012

MRSA

- Følger FHIs retningslinjer for hvem som skal testes
- Hurtigmetodikk *GeneXpert* tilgjengelig for innlagte på ett sykehus, et annet planla snarlig innføring

P.E.Akselsen 2012

VRE + ESBL - testing


- Varierende kriterier
 - Som MRSA
 - Overflyttes direkte fra sykehus utenfor Norden
 - MRSA-kriteriene for pasienter som overflyttes til risikoavdelinger (intensiv, nyfødt)
- Varierende hvor godt kjent og hvor god oppslutningen er
- 1 rectalpensel til VRE/ESBL
 - + andre lokalisasjoner (som MRSA), men usikker oppslutning

P.E.Akselsen 2012

VRE/ESBL - konsekvenser

- I påvente av svar
 - Varierende praksis for isolasjon, bl.a. avhengig av isolasjonskapasitet
- Ved påvist VRE – kontaktsmitte
- Ved påvist ESBL – varierende praksis
 - Risikoavdelinger + økt risiko for smittespredning =>isolasjon
 - Isolasjon eller enerom m eget toalett til alle
- ESBL_{KARBA} - isolasjon

P.E.Akselsen 2012

<p>HELSE BERGEN Haukeland Universitetssykehus</p> <p>Fra smittevern- håndboken i Helse Bergen</p> <p>P. E. Akselsen 2012</p>	<p>Tabell over smitteverntiltak ved ulike antibiotikaresistente bakterier (unntatt MRSA)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Mikrobe</th> <th>Kolonisering (enhver påvisning uavhengig av lokalisasjon), men uten infeksjon</th> <th>Infeksjon eller sekresjon av infeksiosøst materiale, dren, sår m sekresjon etc. Diaré, Urinveiskateter</th> <th>Nominativt meldingspliktig til MSIS</th> </tr> <tr> <th></th> <th>Vanlig avdeling</th> <th>Intensivavdeling, recovery, brannskade</th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Acinetobacter baumannii, karbapenemresistent</td> <td>Kontaktsmitte</td> <td>Forskeret kontaktsmitte</td> <td>Kontaktsmitte</td> <td>Nei</td> </tr> <tr> <td>Penicillinresistente pneumokokker PRSP</td> <td>Dråpesmitte</td> <td>Dråpesmitte</td> <td>Dråpesmitte</td> <td>Ja</td> </tr> <tr> <td>Ampicillinresistente enterokokker AKE</td> <td>Basale smittevernrutiner</td> <td>Kontaktsmitte</td> <td>Kontaktsmitte</td> <td>Nei</td> </tr> <tr> <td>Vankomycinresistente enterokokker VRE</td> <td>Kontaktsmitte</td> <td>Kontaktsmitte</td> <td>Kontaktsmitte</td> <td>Ja</td> </tr> <tr> <td>Enterokokker, høygradig gentamicinresistente</td> <td>Basale smittevernrutiner</td> <td>Basale smittevernrutiner</td> <td>Basale smittevernrutiner</td> <td>Nei</td> </tr> <tr> <td>Gramnegative staver som er ESBL-produserende</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>ESBL_{amp} Resistens mot karbapenemer</td> <td>Kontaktsmitte</td> <td>Kontaktsmitte</td> <td>Kontaktsmitte</td> <td>Nei</td> </tr> <tr> <td>ESBL_{oxa} Resistens mot bl.a. cefalosporiner</td> <td>Basale smittevernrutiner</td> <td>Kontaktsmitte</td> <td>Kontaktsmitte</td> <td>Nei</td> </tr> <tr> <td>ESBL_{amp} Resistens mot bl.a. cefalosporiner (stabilt derpressert AmpC)</td> <td>Basale smittevernrutiner</td> <td>Basale smittevernrutiner</td> <td>Basale smittevernrutiner</td> <td>Nei</td> </tr> <tr> <td>Pasient overflyttet direkte fra sykehus utenfor Norden, innl. resultat av screeningprøver (inkl MRSA) foreligger</td> <td>Dråpesmitte</td> <td>Dråpesmitte</td> <td>Dråpesmitte</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Mikrobe	Kolonisering (enhver påvisning uavhengig av lokalisasjon), men uten infeksjon	Infeksjon eller sekresjon av infeksiosøst materiale, dren, sår m sekresjon etc. Diaré, Urinveiskateter	Nominativt meldingspliktig til MSIS		Vanlig avdeling	Intensivavdeling, recovery, brannskade		Acinetobacter baumannii, karbapenemresistent	Kontaktsmitte	Forskeret kontaktsmitte	Kontaktsmitte	Nei	Penicillinresistente pneumokokker PRSP	Dråpesmitte	Dråpesmitte	Dråpesmitte	Ja	Ampicillinresistente enterokokker AKE	Basale smittevernrutiner	Kontaktsmitte	Kontaktsmitte	Nei	Vankomycinresistente enterokokker VRE	Kontaktsmitte	Kontaktsmitte	Kontaktsmitte	Ja	Enterokokker, høygradig gentamicinresistente	Basale smittevernrutiner	Basale smittevernrutiner	Basale smittevernrutiner	Nei	Gramnegative staver som er ESBL-produserende					ESBL _{amp} Resistens mot karbapenemer	Kontaktsmitte	Kontaktsmitte	Kontaktsmitte	Nei	ESBL _{oxa} Resistens mot bl.a. cefalosporiner	Basale smittevernrutiner	Kontaktsmitte	Kontaktsmitte	Nei	ESBL _{amp} Resistens mot bl.a. cefalosporiner (stabilt derpressert AmpC)	Basale smittevernrutiner	Basale smittevernrutiner	Basale smittevernrutiner	Nei	Pasient overflyttet direkte fra sykehus utenfor Norden, innl. resultat av screeningprøver (inkl MRSA) foreligger	Dråpesmitte	Dråpesmitte	Dråpesmitte		<p>HELSE BERGEN Haukeland Universitetssykehus</p>  <p>P. E. Akselsen 2012</p>
Mikrobe	Kolonisering (enhver påvisning uavhengig av lokalisasjon), men uten infeksjon	Infeksjon eller sekresjon av infeksiosøst materiale, dren, sår m sekresjon etc. Diaré, Urinveiskateter	Nominativt meldingspliktig til MSIS																																																									
	Vanlig avdeling	Intensivavdeling, recovery, brannskade																																																										
Acinetobacter baumannii, karbapenemresistent	Kontaktsmitte	Forskeret kontaktsmitte	Kontaktsmitte	Nei																																																								
Penicillinresistente pneumokokker PRSP	Dråpesmitte	Dråpesmitte	Dråpesmitte	Ja																																																								
Ampicillinresistente enterokokker AKE	Basale smittevernrutiner	Kontaktsmitte	Kontaktsmitte	Nei																																																								
Vankomycinresistente enterokokker VRE	Kontaktsmitte	Kontaktsmitte	Kontaktsmitte	Ja																																																								
Enterokokker, høygradig gentamicinresistente	Basale smittevernrutiner	Basale smittevernrutiner	Basale smittevernrutiner	Nei																																																								
Gramnegative staver som er ESBL-produserende																																																												
ESBL _{amp} Resistens mot karbapenemer	Kontaktsmitte	Kontaktsmitte	Kontaktsmitte	Nei																																																								
ESBL _{oxa} Resistens mot bl.a. cefalosporiner	Basale smittevernrutiner	Kontaktsmitte	Kontaktsmitte	Nei																																																								
ESBL _{amp} Resistens mot bl.a. cefalosporiner (stabilt derpressert AmpC)	Basale smittevernrutiner	Basale smittevernrutiner	Basale smittevernrutiner	Nei																																																								
Pasient overflyttet direkte fra sykehus utenfor Norden, innl. resultat av screeningprøver (inkl MRSA) foreligger	Dråpesmitte	Dråpesmitte	Dråpesmitte																																																									
<p>HELSE BERGEN Haukeland Universitetssykehus</p> <p>Til diskusjon</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Konsekvenser for de som blir smittet, isolasjon eller basale smittevernrutiner? 2. MRSA – behov for å endre retningslinjer? 3. VRE og ESBL, bør det være like kriterier, og de samme som for MRSA? 4. VRE og ESBL, er det de riktige kriteriene? 5. VRE og ESBL, er screening-metodikken sensitiv nok? <p>P. E. Akselsen 2012</p>	<p>HELSE BERGEN Haukeland Universitetssykehus</p> <p>1 - Til diskusjon</p> <p>Hva er konsekvensene av påvist VRE eller ESBL?</p> <ul style="list-style-type: none"> • Isolasjon • Isolasjon dersom risikofaktorer/risikoavdeling • Enerom med eget toalett? <p>– Har vi kapasitet til å isolere alle, eller må vi gå på akkord ift andre smittsomme tilstander?</p> <p>– Kan vi isolere oss ut av problemet, eller bør vi satse på basale smittevernrutiner?</p> <p>P. E. Akselsen 2012</p>																																																											
<p>HELSE BERGEN Haukeland Universitetssykehus</p> <p>2 - Til diskusjon</p> <p>MRSA – behov for å forandre retningslinjene?</p> <ul style="list-style-type: none"> • Velfungerende og velkjent? • Testing og konsekvenser av halsbærerskap? • Fortsatt 12 mnd - eller?? <p>P. E. Akselsen 2012</p>	<p>HELSE BERGEN Haukeland Universitetssykehus</p> <p>3 - Til diskusjon</p> <p>VRE og ESBL. Bør det være ens kriterier – og de samme som for MRSA?</p> <p>– Vanskelig å gjennomføre for mange forskjellige regimer</p> <ul style="list-style-type: none"> • Enten som MRSA • Eller Pasienter som overflyttes direkte fra sykehus i utlandet • +/- alle som innlegges i «risiko-avdelinger» • Men er det disse pasientene som har størst risiko for å være smittet..... <p>P. E. Akselsen 2012</p>																																																											
<p>HELSE BERGEN Haukeland Universitetssykehus</p> <p>4 - Til diskusjon</p> <p>VRE og ESBL, er det de riktige kriteriene?</p> <ul style="list-style-type: none"> • Og: Hva er bakgrunnsforekomsten i befolkningen? <ul style="list-style-type: none"> – ESBL i matvarer – ESBL etter reise uten kontakt med helsetjenesten • Hvor mange flere fanger vi opp med screening? <p>P. E. Akselsen 2012</p>	<p>HELSE BERGEN Haukeland Universitetssykehus</p> <p>5 - Til diskusjon</p> <p>Er screening metodikken sensitiv nok?</p> <p>– Hva med lavgradig bærerskap?</p> <ul style="list-style-type: none"> • Behandling med antibiotika etter innkomst kan føre til framvekst av resistente stammer og dermed risiko for smittespredning <p>P. E. Akselsen 2012</p>																																																											

2.6 Metoder for MRSA screening.

Kjersti Wik Larssen, St.Olavs hospital HF

Epost: Kjersti.Wik.Larssen@stolav.no

Innledning

Meticillin-resistens hos gule stafylokokker skyldes tilstedeværelse av et endret penicillinbindende protein (PBP) kalt PBP2' eller PBP2a, som har lav bindingsaffinitet for betalaktam-antibiotika (1). PBP2a blir kodet av *mecA*-genet (2), lokalisert på et mobilt genetisk element kalt *SCCmec* (3). I tillegg til *mecA* inneholder *SCCmec* to ulike rekombinase-gener (*ccrA* og *ccrB*), regulatoriske gener (*mecR1* og *mecI*) og ofte andre resistensgener. Kombinasjonen av ulike *mecA*-varianter og *ccrA/ccrB*- varianter gir opphav til ulike *SCCmec* elementer i henhold til kriterier gitt av "International Working Group on the Classification of staphylococcal Casette Chromosome Elements". Per i dag er det påvist 11 ulike *SCCmec* (4,5,6). *SCCmec* forekommer både hos *S. aureus* og KNS, og kan overføres mellom arter via horisontal gentransfer (7).

MRSA ble første gang påvist i 1961, 2 år etter introduksjon av meticillin. Siden da har MRSA fått global utbredelse med ulike kloner på sykehus (HA-MRSA), i samfunnet (CA-MRSA) og også blant dyr (LA-MRSA). I mange land utgjør nå MRSA 25-50% av alle *S. aureus* infeksjoner. Norge har i likhet med Nederland en "search and destroy" politikk for MRSA. Tanken har vært effektiv screening, isolering ved mistenkt eller påvist MRSA, smitteoppsporing og tilbud om MRSA sanering ved påviste tilfeller, samt kontroll av MRSA koloniserte. Dette for å holde MRSA ute av norske sykehus og forekomsten av invasive MRSA infeksjoner lav. Til nå har denne strategien lyktes (8,9).

Det fins flere godt dokumenterte metoder for MRSA screening. Hvilken testmetode som er best egnet, og hvilke kroppslokalisasjoner som skal screenes for mest effektivt å påvise MRSA er ikke endelig avklart. Valg vil avhenge av flere faktorer som nasjonal politikk, tilgang til diagnostikk lokalt (type og kapasitet), tilgang på isoleringsfasiliteter, kostnader ved ulike screeningstrategier og ikke minst lokal forekomst av MRSA (10).

Prøvelokalitet

Det er godt dokumentert at prøve fra multiple anatomiske lokaliteter øker sensitiviteten for påvisning av MRSA kolonisering. Hyppigst anbefales som minimum screening fra nese, hals og perineum. Variasjon i sensitivitet av MRSA screening fra ulike lokaliteter og mellom ulike studier og screeningmetoder er stor. Prøve fra kun nese vil oppdage ca. 50 - 84 % av alle MRSA koloniserte. Dersom en supplerer med prøver fra ytterligere anatomiske lokaliteter som rectum og hals, vil man kunne påvise opptil 85 - 99 % av alle MRSA (11,12,13,14). Opptil 34 % av alle MRSA koloniserte er kun dyrkningspositive i prøver fra ekstranasale lokaliteter, men også her varierer tallene mellom ulike publikasjoner (15,16,17,18). For halsprøver foreligger det dokumentasjon på at PCR er mindre sensitiv enn dyrkning (19).

I MRSA veilederen (20) anbefales det for helsearbeidere prøvetaking fra nese og hals samt eventuelt sår/eksem. For pasienter anbefales prøve fra nese, hals og perineum, samt eventuelle sår/eksem og innstikksteder/blærekateter.

Ved screening av helsearbeidere som ledd i smitteoppsporing anbefales prøvetaking tidligst ett døgn etter siste eksponering for å unngå at transient koloniserte blir oppfattet som MRSA bærere (21,22).

Dyrkningsmetoder (Selektive medier, Chromogene medier, anrikningsbuljong)

MRSA kan påvises ved resistenstesting av kliniske isolat funnet ved dyrkning på konvensjonelle medier, eller ved utsåing av prøvemateriale på MRSA selektive medier. Kliniske isolat screenes for meticillinresistens med cefoxitinlapp i henhold til metode anbefalt av AFA (23). Det fins flere kommersielt tilgjengelige selektive medier for MRSA-deteksjon. Tidligere har mannitol salt-agar med oxacillin eller cefoxitin (MSAox/ MSAcefox) vært mye brukt. De senere årene har det blitt vanligere å benytte selektive medier med kromogene enzym- substrater som letter deteksjonen av MRSA, forkorter tid til prøvesvar, og som er dokumentert å ha økt spesifisitet og høyere positiv prediktiv verdi for MRSA-påvisning sammenliknet med MSAcefox og MSAox (24, 25, 26, 27). Screeningmediet som brukes bør inneholde cefoxitin, da cefoxitin inducerer PBP2a i større grad enn oxacillin, og kromogen aktivitet inhiberes mindre med cefoxitin enn med oxacillin (26). Det fins flere kommersielt tilgjengelige kromogene medier for MRSA dyrkning på markedet. De varierer noe i sammensetning og kromogent substrat. Alle mediene er dokumentert å ha en meget god negativ prediktiv verdi (25,26,28). For sensitivitet og positiv prediktiv verdi er det variasjon i resultatene mellom ulike studier, og det er vanskelig å sammenlikne ulike studier opp mot hverandre fordi det er brukt et ulikt utvalg av agarer, screeninglokaliteter og referansestandarder. Generelt er sensitivitet god ved 24 timer, med en viss økning i sensitivitet ved 48 timer i noen studier og et korresponderende fall i spesifisitet i de fleste studier (26,28,29,30,31). Flere studier har vist at pre-inkubering over natt i non-selektiv eller semi-selektiv buljong før utsåing på MSAox og /eller kromogene medier kan øke sensitiviteten for MRSA-påvisning med 12- 25 % (30,32,33,34). Særlig gjelder dette for halsbærerskap (32).

Det er holdepunkter for at ulike MRSA-stammer (spa-typer) vokser i ulik grad på ulike kromogene medier, og at dette kan ha påvirket resultatene av publiserte studier avhengig av lokale MRSA-kloner (27,29,30,35). En undersøkelse av 111 MRSA *mecAlga251* (nå kalt *mecC*) stammer med spa-typer tilhørende CC130, CC1943 og CC425, fant at disse i betydelig større grad ble detektert med Chrom ID MRSA (bioMerieux) og Brilliance MRSA (Oxoid) enn med Chromagar MRSA (Becton Dickinson) og MRSA select (bioRad), med hhv 99,1 % og 97,3 % av isolatene korrekt identifisert som MRSA mot 80 % og 63,6 % (36).

Resultater fra et kromagar- prosjekt der 4 ulike kromogene medier har blitt testet på 200 forskjellige spa-typer av MRSA vil presenteres på strategimøtet.

Det fins per i dag imidlertid ingen entydig dokumentasjon for å anbefale ett selektivt kromogent medie foran et annet, og det er heller ikke noen internasjonalt anerkjent metode for hva som er "best practice" for optimal MRSA dyrkning.

Konfirmasjon av MRSA

Suspekte *S. aureus* kolonier, uavhengig av dyrkningsmetode, verifiseres med PCR for *mecA* og/eller PBP2a test (agglutinasjonstest eller immunkromatografitest). Dersom disse er negative og resultat fra resistenstesting og MIC undersøkelse indikerer MRSA eller BORSA , sendes isolatet til en referanselab som utfører PCR for *mecC*. Alle bekreftede MRSA isolater sendes også til referanselab for verifikasjon og genotyping (Spaytping).

Direkte påvisning (PCR metoder) fra klinisk materiale

De viktigste argumentene for bruk av PCR for påvisning av MRSA fra direkte materiale har vært kortere svartid slik at unødig pasientisolering kan opphøre, og at korrekt behandling kan innsettes raskere ved mistanke om MRSA infeksjon. Andersen og medarbeidere peker også på kostnadsbesparelse ved bruk av direkte påvisning av MRSA pga tidligere oppheving av isolasjon, og kortere arbeidsrestriksjon for ansatte ved negativ MRSA- PCR (37). Hvor mye raskere en kan få svar med PCR versus dyrkning vil avhenge av det enkelte laboratoriets bemanning, utstyr og ressurser. Det fins imidlertid publikasjoner som kan tyde på at bruk av molekylærbaserte metoder for MRSA screening ikke fører til reduksjon i MRSA transmisjonsrate eller hud og bløtdelsinfeksjoner av MRSA sammenliknet med bruk av dyrkningsbaserte metoder (38), og at det i et lavprevalensområde er mer kostnadseffektivt å screene for MRSA med dyrkningsbaserte metoder fra multiple lokaliteter enn med molekylærdiagnostiske metoder (13,39).

Det fins flere molekylære metoder (PCR) for screening for MRSA, også kommersielt tilgjengelige. Sensitivitet og spesifisitet varierer mye i ulike studier, fra ca 60 % -100 % og 80 % -100 % (10,40,41,42). Som for ulike dyrkningsmedier avhenger dette i stor grad av blant annet prøvelokalitet, referansestandard og lokal variasjon i forekomst av og type MRSA stammer (24,41). I de fleste studiene har metodene god negativ prediktiv verdi og høy sensitivitet og spesifisitet, men lavere positiv prediktiv verdi (39,40,43). PCR metodene er i hovedsak basert på en kombinert deteksjon av *SCCmec* og *orfX*, beskrevet første gang av Huletskyet al i 2004 (44).

Denne metoden reduserer problemet med *mecA* positive-KNS en har dersom man bruker separat deteksjon av *mecA*-genet og et *S. aureus* spesifikt gen (eg. *nuc*) på prøvelokaliteter der det foreligger en blanding av stafylokokker, men utelukker det ikke. Enkelte KNS kan gi signal tilsvarende *orfX*, så falsk positiv resultat kan forekomme (eg *S. sciuri*) (42,43). Enkelte *SCCmec* hos *S. aureus* har tapt *mecA*-genet, og kan gi opphav til falske positive prøver ved bruk av metoder som detekterer andre områder i *SCCmec* enn *mecA*. 13 % av Xpert positive MRSA i et lavprevalensområde var MSSA (45,46). De kommersielle PCR testene fanger opp kun et utvalg av alle *SCCmec*, og det er velkjent at særlig MRSA med enkelte *SCCmec* IV-elementer ofte ikke fanges opp av kommersielle PCR-metoder (47,48). Heller ikke nye *SCCmec*-varianter som for eksempel *mecALGA 256* vil fanges opp med kommersielle MRSA PCR-metoder (36,49).

Dyrkning vil fortsatt være nødvendig for resistenstesting av PCR-positive pasienter, og for å fange opp falsk positive PCR reaksjoner jamfør lav positiv prediktiv verdi i flere studier. I og med høy negativ prediktiv verdi av genteknologiske metode kan man se for seg en strategi med å ikke dyrke prøver fra denne pasientgruppen. Dette vil imidlertid innebære at en mister muligheten for å oppdage nye *mecA*-varianter (BORSA-stammer), eller får falsk negative svar dersom en får en økning i lokale kloner av MRSA med *SCCmec* det er kjent at kommersielle systemer ikke detekterer.

Praksis i Norge

Basert på en spørreundersøkelse sendt til alle landets laboratorier i juni 2012 vil resultater av nåværende praksis for MRSA screening ved mikrobiologiske laboratorier i Norge presenteres på strategimøtet.

Konklusjon

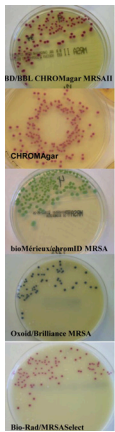
Forekomsten av MRSA i norske sykehus er fortsatt lav. Bruk av kromogene medier som screeningmetode, ideelt med preinkubering over natt i en selektiv buljong på prøver tatt fra multiple lokaliteter, vil trolig være den mest kostnadseffektive metoden for å påvise MRSA i et lav-prevalens miljø. Bruk av genteknologisk påvisning av MRSA direkte fra materiale vil kunne gi et raskere negativt svar. Metodene som er på markedet per i dag er vist å kunne gi både falsk positive og falsk negative resultater, og en må være klar over egne testers begrensninger. MRSA positive prøver må alltid dyrkes for verifikasjon og resistenstesting i og med lav positiv prediktiv verdi i flere studier. Uten samtidig dyrkning av alle MRSA prøver vil en miste muligheten til påvisning av MRSA med nye /alternative *mecA* gen eller *SCCmec* typer det er kjent at PCR metodene er dårlige på. Gevinsten i besparelse i tid til ferdig prøvesvar må vurderes opp imot kostnader, mulighet for analyse på døgnkontinuerlig basis og helligdager og tilgang på isoleringsmuligheter, samt i hvor stor grad de samme pasientene uansett må isoleres i påvente av svar på ESBP og VRE screening.

Referanser

1. Hartman BJ, Tomasz A. Low-affinity penicillin-binding protein associated with beta-lactam resistance in *Staphylococcus aureus*. J Bacteriol 1984;158:513-6.
2. Ubukata K, Nonoguchi R, Matsushashi M et al. Expression and inducibility in *Staphylococcus aureus* of the *mecA* gene, which encodes a methicillin-resistant *S. aureus*-specific penicillin-binding protein. J Bacteriol 1989;171:2882-5.
3. Katayama Y, Ito T, Hiramatsu K. A new class of genetic element, Staphylococcus Casette Chromosome *mec*, encodes methicillin resistance in *staphylococcus aureus*. Antimicrob Agents Chemother 2000;44:1549-55.
4. International Working Group on the classification of Staphylococcal cassette Chromosome Elements (IWG-SCC). Classification of Staphylococcal cassette Chromosome *mec* (SCC*mec*): Guidelines for reporting novel SCC*mec* Elements. Antimicrob Agents Chemother 2009;53:4961-4967.
5. IWG-SCC; http://www.sccmec.org/Pages/SCC_HomeEN.html
6. Shore AC, Deasy EC, Sillickers P et al. Detection of Staphylococcal Chromosome *mec* type XI carrying highly divergent *mecA*, *mecI*, *mecr1*, *blaZ* and *ccr* genes in human clinical isolates of clonal complex 130 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Antimicrob Agents Chemother 2011;55:3765-3773.
7. Garza-Gonzales E, Morfin-Otero R, LLaca-Diaz JM et al. Staphylococcal cassette chromosome *mec* (SCC*mec*) in methicillin-resistant coagulase-negative staphylococci. A review and the experience in a tertiary-care setting. Epidemiol. Infect. 2010;138:645-654.
8. NORM/NORM –VET 2010. Usage of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in Norway. Tromsø/Oslo: National veterinary Institute, University Hospital of North Norway/ Norwegian Institute of Public Health; 2011.
9. Elstrøm P, Kacelnik O, Bruun T et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Norway, a low-incidence country, 2006-2010, Journal of Hospital Infection 2012;8+:36-40.
10. Harbarth S, Hawkey PM, Tenover F et al. Update on screening and clinical diagnosis of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). Int J of Antimicrob Agents 2011;37:110-17.
11. Eveillard M, de Lassence A, Lancien E et al. Evaluation of a strategy of screening multiple anatomical sites for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at admission to a teaching hospital. Infect control Hosp epidemiol 2006;27:181-4.
12. Senn L, Basset P, Nahimana I et al. Which anatomical sites should be sampled for screening of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carriage by culture or by rapid PCR test? Clin Microbiol Infect 2011;18:E31-E33.
13. Wassenberg MWM, Kluytmans JAJW, Bosboom RW et al. Rapid diagnostic testing of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carriage at different anatomical sites: costs and benefits of less extensive screening regimens. Clin Microbiol Infect 2011; 17:1704-1710.
14. Coello R, Jiménez J, García M et al. Prospective study of infection, colonization and carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in an outbreak affecting 990 patients. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1994;13:74-81.

15. Batra R, Eziefula AC, Wyncoll D et al. Thorat and rectal swabs may have an important role in MRSA screening of critically ill patients. *Intensive Care Med* 2008;34:1703-1706.
16. Ide L, Lootens J, Thibo P. The nose is not the only relevant MRSA screening site. *ClinMicrobiol Infect* 2009;15:1192-1193.
17. Marshall C, Spelman D. Is throat screening necessary to detect methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization in patients upon admission to an intensive care unit? *J ClinMicrobiol* 2007;45:3855
18. Harbarth S, Schrenzel J, Renzi G. Is throat screening necessary to detect methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization upon admission to an intensive care unit. *J ClinMicrobiol* 2007;45:1072-1073.
19. Blanc DS, Senn L, Zanwtti G. Detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* by GeneXpert: poor sensitivity of throat specimens as compared with nose and groin specimens. *ClinMicrobiol Infect* 2011;17:S518-S519.
20. Smittevern 16. MRSA- veielderen. Nasjonalveielder for å forebyggespredningen av meticillinresistente *Staphylococcus aureus* i helseinstitusjoner. Nasjonalt folkehelseinstitutt og Helsedirektoratet. Juni 2009.
21. Cookson B, Bonten MJM, MacKenzie et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: screening and decolonisation. *Int J Antimicrob Agents* 2011;37:195-201.
22. Cookson B, Peters B, Webster M et al. Staff carriage of epidemic methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J ClinMicrobiol* 1989;27:1471-1476.
23. Antibiotikaresistens.no: <http://www.unn.no/metoder/category19027.html>
24. French GL. Methods for screening for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carriage. *ClinMicrobiol Infect* 2009;15:10-17.
25. Stoakes L, Reyes R, Daniel J et al. Prospective comparison of a new chromogenic medium, MRSA select, to CHROMagar MRSA and mannitol-salt medium supplemented with oxacillin or ceftiofur for detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J ClinMicrobiol* 2006;44:637-639.
26. Malhotra-Kumar S, Haccuria K, Michiels M et al. Current trends in rapid diagnostics for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and glycopeptide-resistant enterococcus species. *J ClinMicrobiol* 2008;46:1577-1587.
27. Gazin M, Lee A, Derde L et al. Culture-based detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* by a network of European laboratories: an external quality assessment study. *Eur J ClinMicrobiol Infect Dis* 2012;31:1765-1770.
28. Malhotra-Kumar S, CortinasAbrahantes J, Sabiiti W et al. Evaluation of chromogenic media for detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J ClinMicrobiol* 2010;48:1040-46.
29. Luteijn JM, Hubben GAA, Pechlivanoglou P et al. Diagnostic accuracy of culture-based and PCR-based detection tests for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a meta-analysis. *ClinMicrobiol Infect* 2011;17:146-154.
30. Nahimana I, Francioli I, Blanc DS. Evaluation of three chromogenic media (MRSA-ID, MRSA-select and CHROMagar MRSA) and ORSAB for surveillance cultures of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *ClinMicrobiol Infect* 2006;12:1168-74.
31. Böcher S, Smyth R, Kahlmeter G et al. Evaluation of four selective agars and two enrichment broths in screening for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J ClinMicrobiol* 2008; 46: 3136-3138.
32. Böcher S, Midendorf B, Westh H et al. Semi-selective broth improves screening for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother* 2010;65:717-720.
33. van Loo IHM, van Dijk S, Verbakel-Schelle I et al. Evaluation of a Chromogenic agar (MRSA select) for the detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with clinical samples in the Netherlands. *J Medical Microbiology* 2007;56:491-494.
34. Van Heirstraeten L, CortiñasAbrahantes J, Lammens C et al. Impact of a short period of pre-enrichment on detection and bacterial loads of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from screening specimens. *J ClinMicrobiol* 2009;47:3326-28.
35. Merlino J, Leroi M, Bradbury R et al. New chromogenic identification and detection of *Staphylococcus aureus* and methicillin-resistant *S.aureus*. *J ClinMicrobiol* 2000; 38:2378-2380.
36. Laurent F, Skov R, Pichon B et al. MRSA harbouring *mecA*-LGA251, a new highly divergent *mecA* variant: performance of the methods used in routine labs to screen, detect and confirm methicillin-resistance. *CMI* 2012;18: s3-323.
37. Andersen BM, Tollefsen T, Seljordslia B et al. Rapid MRSA tests in exposed persons: costs and savings in hospitals. *J of Infection* 2010;60:293-299.
38. Tacconelli E, De Angelis G, de Waure C et al. Rapid screening tests for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at hospital admission: systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2009; 9:546-554.

39. Wassenberg MWM, Kluytmans JAJW, Box TAT et al. Rapid screening of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* using PCR and chromogenic agar: a prospective study to evaluate costs and effects. *ClinMicrobiol Infect* 2010; 16: 1754-1761.
40. Roisin S, Laurent C, Nonhoff C et al. Positive predictive value of the Xpert MRSA assay diagnostic for universal patient screening at hospital admission: influence of the local ecology. *Eur J ClinMicrobiol Infect Dis* 2012;31:873-880.
41. Tubbicke, Hubner C, Kramer A et al. Transmission rates, screening methods and costs of MRSA-a systematic review related to the prevalence in Germany. *Eur J ClinMicrobiol Infect Dis* 2012; DOI 10.1007/s10096-012-1632-8.
42. Malhotra-Kumar S, Van Heirstraeten L, Lee A et al. Evaluation of molecular assays for rapid detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J ClinMicrobiol* 2010; 48:4598-4601.
43. Hombach M, Pfyffer GE, Roos M et al. Detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in specimens from various body sites: performance characteristics of the BD GeneOhmMRSA assay, the Xpert MRSA assay and broth enriched culture in an area with a low prevalence of MRSA infections. *J ClinMicrobiol* 2010; 48:3882-3887.
44. Huletsky A, Giroux R, Rossbach C et al. New real-time PCR assay for rapid detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* directly from specimens containing a mixture of staphylococci. *J ClinMicrobiol* 2004; 42:1875-1884.
45. Blanc DS, Basset P, Nahimana-Tessemao et al. High proportion of wrongly identified methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carriers by use of a rapid commercial PCR assay due to the presence of Staphylococcal cassette chromosome element lacking the *mecA* gene. *J ClinMicrobiol* 2011;49:722-724.
46. Stamper PD, Louie L, Wong H et al. Genotypic and phenotypic characterization of methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* isolates misidentified as methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* by the BD GeneOhm MRSA assay. *J ClinMicrobiol* 2011; 49: 1240-1244.
47. Bartels MD, Boye K, Rohde SM et al. A common variant of staphylococcal cassette chromosome *mec* type IVa in isolates from Copenhagen, Denmark, is not detected by the BD GeneOhm methicillin resistant *Staphylococcus aureus* assay. *J ClinMicrobiol* 2009; 47: 1524-1527.
48. Laurent C, Bogaerts P, Schoevaerdt D et al. Evaluation of the Xpert MRSA assay for rapid detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from nares swabs of geriatric hospitalized patients and failure to detect a specific SCC*mec* type IV variant. *Eur J ClinMicrobiol Infect Dis* 2010; 29: 995-1002
49. Garcia-Alvarez L, Holden MTG, Lindsay H et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with a novel *mecA* homologue in human and bovine populations in the UK and Denmark: a descriptive study. *Lancet Infect Dis* 2011; 11: 595-603.

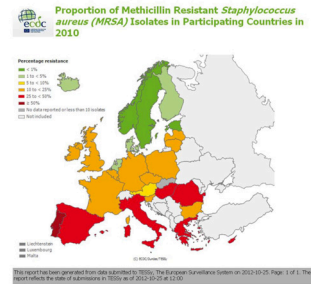


MRSA screening

Strategimøte i bakteriologi
02.11.2012
Kjersti Wik Larssen

Introduksjon

- MRSA første gang påvist i 1961
- Endret PBP
 - PBP2a (*mecA*)
 - PBP2c (*mecC*)
- Global utbredelse
 - HA-MRSA
 - CA-MRSA
 - LA-MRSA



Forekomst i Norge

- MRSA veileder med "Search and destroy" politikk siden 2004.
- Ambisjon: Holde MRSA ute av norske sykehus

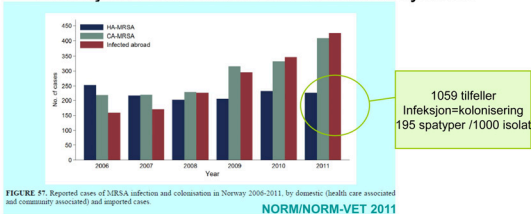


FIGURE 77. Reported cases of MRSA infections and colonisation in Norway 2006-2011, by domain: health care associated and community associated) and imported cases.

Spørreundersøkelse

	Gjennomsnittlig svar	Sum svar	Antall svar
Hvor mange MRSA screeninger ble utført i 2011? Vis svar	6 464,88	103 438	16
Fra sykehus (innlagt og poliklinikk)? Vis svar	2 422,93	38 944	15
Fra kommunehelsetjenesten (allmenpraksis og sykehjem)? Vis svar	4 147,40	62 211	15
Antall påviste MRSA i 2011 ble funnet ved tilfeldig bakteriologisk dyrkning? Vis svar	45,25	724	16
Antall påviste MRSA i 2011 ble funnet ved screening? Vis svar	86,25	1 380	16
	spørsmål besvart		16
	spørsmål hoppet over		1

MRSA screening

- Mange muligheter (og publikasjoner...)
- Dyrknings- eller gendeteksjons-basert
- Utfordringer:
 - Få kolonier MRSA
 - Blandet flora inklusive meticillinresistente KNS
 - Vanskelig å sammenlikne studier
 - Ulik utvalg medier/prøvelokaliteter/PCR teknikker/eventuell anriking i forkant.
 - Store sprik i sensitivitet mellom studier
 - Ulike spatyper i ulike geografiske lokaliteter
- Ingen entydig beste metode/gullstandard

	Svar, prosent	Antall svar
Dyrkning	94,1%	16
PCR (f.eks. Gene Xpert)	35,3%	6
	Ånnet (vennligst spesifiser) Vis svar	5
	spørsmål besvart	17
	spørsmål hoppet over	0

Prøvelokaliteter

- Økt antall prøvelokaliteter øker sensitiviteten
 - Senn et al 2012, Wassenberg et al 2011, Coello et al 1994.
- Mange publikasjoner er uten hals/ perineum

TABLE 1. Sensitivity of different screening sites and combinations for detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) by culture and by PCR rapid test (Xpert MRSA)

Screening sites	Culture ^a		PCR rapid test ^b	
	No. of positive samples	Sensitivity, % (95% CI)	No. of positive samples	Sensitivity, % (95% CI)
Single sites				
Nose	1509	48 (46-50)	193	62 (56-67)
Oron	1984	63 (62-65)	213	68 (65-73)
Throat	1923	61 (60-63)	134	43 (37-49)
Combinations of sites				
Nose and groin	2475	79 (77-80)	288	92 (89-95)
Nose and throat	2377	76 (74-77)	250	74 (68-78)
Groin and throat	2795	87 (86-88)	258	82 (78-87)
Nose, groin, and throat	3002	96 (95-96)	309	99 (97-100)
Nose, groin, throat, and wounds	3113	99 (99-99)	310	99 (97-100)
Nose, groin, throat, wounds, and others	3137	100	312	100

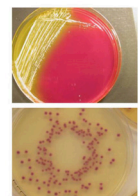
^aPeriod, 2006-2009; positive screenings (≥1 positive site), 3137.

^bPeriod, 2009; positive screenings (≥1 positive site), 312.

Senn et al. CMI 2012;18:E31-E33.

Dyrkningsbaserte metoder

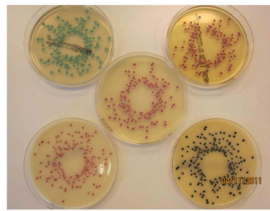
- Konvensjonelle medier (blod, sjokolade)
- Selektive medier
 - Antibiotika
 - Cefoxitin inducerer *mecA* > Oxacillin
 - Vekstmodifikasjon
 - NaCl
 - Fargeindikatorer
 - Chromogener
 - Mannitol-phenolrød
- Anrikingsbuljong
 - Mange muligheter for sammensetning
 - Fenolrød-mannitol-buljong med salt, cefoxitin og aztreonam (Wertheim et al, JCM 2001)
 - Trypton soya buljong med salt, cefoxitin og aztreonam (Böcher et al, JCM 2008)



2. Dersom dyrkning brukes som rutine, hvilke (t) medie (r) brukes rutinemessig? Lag diagram Last ned

	Svarprosent	Antall svar
ChromID MRSA (bioMérieux)	29,4%	5
BBL CROMagar MRSA II (BD)	11,8%	2
MRSA select (Biorad)	5,9%	1
Brilliance MRSA 2 (Oxoid)	11,8%	2
HiCrome MeReSa (Sigma-Aldrich)	0,0%	0
CROMagar MRSA(Smith MED)	41,2%	7
Ansett (vernligst spesifiser) Vis svar		
spørsmål besvart 17		
spørsmål hoppet over 0		

Kromogene medier



- Sensitivitet varierer mellom medier og mellom studier
- Evne til å støtte bakterievekst varierer, særlig ved små inokula

- Inneholder:
 - Kromogent substrat for spesifikke bakterie enzymer (eg. alfa-glukosidase)-fargeendring
 - Antibioika-som regel cefoxitin
- Resultat etter 18-24t
 - Lett å lese
 - De fleste positive e 24t
 - 48 t øker sensitiviteten, men spesifisiteten faller
 - Negativt svar først etter 48t

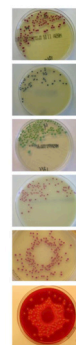
Kromagarprosjekt

- 200 ulike spatyper undersøkt på 5 kromogene medier og blodagar (vekstkontroll)
- Standardisert utsæd og avlesning (CFU)

Medie	Antall kolonier (gj.snitt)	%
Blodagar	243	100
Chrom ID MRSA	143	59,1
CHROMagar MRSA	139	57,2
MRSA Select	130	53,6
BBL CHROMagar II	113	46,3
Brilliance MRSA	81	33,1

• Feilkilde: Forhåndsselekterte stammer?

Resultater ulike genotyper



- BD/BBL CHROMagar MRSAII:**
 - Detekterte ikke 2,9% av genotypene (nr = 6)
- Oxoid/Brilliance MRSA:**
 - Detekterte ikke 2,9% av genotypene (nr = 6)
- bioMérieux/chromID MRSA:**
 - Detekterte ikke 1,4% av genotypene (nr = 3)
- Bio-Rad/MRSASelect:**
 - Detekterte ikke 3,3% av genotypene (nr = 7)
- CHROMagar microbiology/ CHROMagar**
 - Detekterte ikke 1,9% av genotypene (n=4)
- BLODAGAR**
 - Detekterte alle genotyper

Konklusjon

- Best vekst på Chrom ID MRSA
- Dårligst vekst på Brilliance MRSA agar
- Klar veksthemming på alle kromogene mediene sammenlignet med blodagar.
- For enkelte isolater var det dårlig vekst på en eller flere medier. Hvorvidt dette er assosiert med spatype eller er stammespesifikt er ikke avklart.
- De to mest brukte kromogene mediene i norske laboratorier ga best vekst. Valg av screeningmedium i norske laboratorier kan ha ført til seleksjon av hvilke MRSA typer som påvises.

Anrikningsbuljong



- ingen norske iap med dyrkning som screeningmetode bruker buljonganriking per i dag

- Mange varianter
- Anrikningsbuljong over natt før utsæd på faste medier øker MRSA isolering med 7-40% sammenliknet med diverse agarer
 - Særlig for halsprøver
- Eventuelt tidstap/pris avhenger av strategi
 - Eg parallell utsæd chromagar og buljong

Direkte påvisning (PCR)

- Separat deteksjon av *mecA* (*mecC* og *S.aureus* spesifikt gen.
 - Utfordring blandingskulturer med *mecA* hos KNS.
- Kombinert deteksjon av *SCCmec* og *orfX*
 - Falske positive:
 - Noen *mecA* positive KNS kan gi signal tilsvarende *orfX*
 - MSSA som har *SCCmec* der *mecA* er tapt
 - Falske negative:
 - Stor diversitet i *orfX-SCCmec* junction (J3 regionen) gir fare for falske negative og behov for stadig oppgradering av PCR.
 - *SCCmecXI* mangler J3 regionen.
- Dårligere enn dyrkning på halsprøver (Blanc, Senn, Wassenberg)

9. MRSA PCR rutiner: Lag diagram Last ned

	Ja	Nei	Antall svar
Gjøres eventuelt pooling av ulike lokaliteter før PCR?	66,7% (4)	33,3% (2)	6
Gjøres det alltid dyrkning i tillegg til PCR eller gjøres det kun dyrkning dersom PCR blir positiv?	83,3% (5)	16,7% (1)	6
Dersom PCR blir positiv fra >1 lokalitet, gjøres dyrkning av alle lokaliteter eller kun PCR positive lokaliteter?	75,0% (3)	25,0% (1)	4
Dersom PCR er negativ: Gjøres likevel dyrkning?	80,0% (4)	20,0% (1)	5
			Kommentar Vis svar
			7
			spørsmål besvart 6
			spørsmål hoppet over 11

Kostnad/nytte?

- Ikke mindre MRSA transmisjon eller hud/bløtdelsinfeksjoner i sykehus ved PCR screening (Tacconelli et al, Lancet Infect Dis 2009).
- Viktigere med multiple prøvelokaliteter enn PCR baserte metoder
- Isoleringskapasitet og kostnader?
- Vanskelig å sammenlikne studier
 - Ulik MRSA insidens
 - Ulike screening strategier
 - Ulike fasiliteter
 - Ulik MRSA politikk (og ESBL/VRE politikk)
- Noen mener PCR baserte metoder er mest lønnsomt, andre mener anrikningsbuljong og dyrkning er mest kostnadseffektivt.

Konklusjon I

- Gunstig MRSA situasjon i Norge
- Ingen entydig beste metode for screening
- Egne beregninger over kostnad/nytte ved ulike screeningstrategier er fornuftig
- Ca 60% av screeningprøvene er fra KHT
 - Tidsfaktor mindre viktig
- Ca 33% av MRSA påvises ved aerob dyrkning
 - Fanges ikke opp av dagens screeningrutiner

Konklusjon II

- Dyrkningsbaserte metoder på kromogene medier er hyppigst brukt
 - Anrikning i selektiv buljong over natt øker sensitiviteten og bør gjøres av flere laboratorier? (parallellt med primær utsæd?)
 - OBS forskjell mellom kromagarer!
- PCR gir raskt svar og har høy NPV
 - Samtidig dyrkning nødvendig:
 - av negative for å finne stammer som ikke fanges opp
 - Av positive for konfirmasjon og resistenstesting
 - Rutiner for håndtering av falske positive PCR

2.7 Påvisning av vankomycinresistente enterokokker (VRE)

Kristin Stenhaug Kilhus, Haukeland Universitetssykehus

Epost: kristin.stenhaug.kilhus@helse-bergen.no

Bakgrunn

Vankomycinresistente enterokokker (VRE) er enterokokker med ervervet glykopeptidresistens betinget av genetiske elementer, *vanA* og *vanB*.

Infeksjon eller bærerskap med VRE er definert som allmenfarlig smittsom sykdom i henhold til smittevernloven. Både asymptomatisk bærerskap og klinisk sykdom forårsaket av VRE er nominativt meldingspliktig til meldingssystem for smittsomme sykdommer (MSIS).

VRE har vært sjelden i Norge med bare 0-10 rapporterte tilfeller årlig mellom 2001-2009.

Utbruddet ved Haukeland Universitetssykehus er det første VRE-utbruddet beskrevet i Norge.

Fra juni 2010 til august 2012 er det påvist VRE hos 330 pasienter ved sykehuset. De aller fleste er asymptomatiske bærere funnet etter innføring av målrettet pasientscreening.

Rask og sikker diagnostikk er avgjørende for at nødvendige smitteverntiltak kan iverksettes, slik at etablering og spredning i norske helseinstitusjoner forebygges og kontrolleres. I tilfeller med systemiske VRE infeksjoner er viktighet av rask og korrekt behandling veldokumentert og forsinket behandling forbundet med økt morbiditet og død.

Aktuelle laboratoriemetoder for påvisning av VRE

VRE kan påvises tilfeldig i klinisk prøve, som ledd i målrettet screening eller kontaktsmittesporing av utvalgte pasienter i forbindelse med utbrudd.

Det finnes flere ulike godt dokumenterte metoder for påvisning av VRE. Hvilke metoder som er best egnet avhenger av lokale og epidemiologiske forhold som politikk, ressurser og lokal forekomst av VRE.

Prøvemateriale ved screening

Rektalpensel med synlig avføring anbefales til screening. Sensitivitet ved bruk av dette prøvematerialet vil avhenge av mengde/tetthet enterokokker i avføring. Studier har anslått ca 58 % sensitivitet ved denne metoden (rangert fra 0-100 % sensitivitet avhengig av enterokokktetthet i den enkelte prøve). Det er publisert studier som viser sammenheng mellom økt tetthet av enterokokker i avføring hos pasienter som nylig har fått antibiotikabehandling og hos pasienter som er kolonisert på hud.

Vil det foreligge en reell risiko for spredning av VRE fra pasienter som har lav tetthet av enterokokker i avføring? Hvor sensitive bør våre metoder være for å kunne sies å være adekvate i en gitt sammenheng?

Anrikningsbuljong

Flere studier har vist at bruk av anrikningsbuljong som inkuberes over natt vil kunne øke sensitivitet. Ønsket om økt sensitivitet må vurderes opp mot økt svartid til rekvirent, ressursbruk, og mulig fallende spesifisitet.

Brytningspunkt buljong/agar

Galle-esculin-azid buljong og agar (Enterococcosel, BD Diagnostic Systems) med vankomycin 4, 6 eller 8 mg/L og Aztreonam 60 mg/L.

Selektiv buljong med fargeomslag til sort ved vekst av enterokokker. Buljongen inkuberes over natt (35°C i 16-24 timer). Konsentrasjonen av vankomycin bør vurderes i henhold til deteksjon av henholdsvis *vanA/vanB*. Ved vekst anbefales ytterligere testing for verifikasjon av VRE (MIC + påvisning av *vanA/vanB* resistensgener). Hvis mistanke om vekst av ”falskt positive” kolonier (gjennombruddsvekst av f.eks sopp og vankomycinfølsomme enterokokker) bør undersøkelse med gramfarging og biokjemiske tester (esculin, PYR-test) foretas.

VRE screeningskål

BRAIN HEART skål (BHI agar) med vankomycin 6 mg/L.

Ved vekst anbefales omsæd og ytterligere testing (MIC + påvisning av *vanA/vanB* resistensgener). Brukes i rutinediagnostikken.

Kromogene medier

Det finnes flere kommersielt tilgjengelige kromogene medier på markedet.

ChromID™VRE (bioMerieux) er et selektivt kromogent medium for direkte deteksjon av *E. faecium* (fiolette kolonier) og *E. faecalis* (blå-grønne kolonier) som uttrykker vankomycinresistens. Mediet inneholder to kromogene substrater og en blanding av antibiotika (inkl. vankomycin 8 mg/L) som muliggjør spesifikk og selektiv vekst av VRE, samtidig som enterokokkspecies som uttrykker naturlig vankomycinresistens (vanC fenotype) og gram negative tarmbakterier undertrykkes. Et annet alternativ er CHROMagar™ VRE (CHROMagar, Paris, France). Mediet leveres som et tørrstoff med lang holdbarhet og kan enkelt produseres ved behov. Vankomycinresistente *E. faecalis* og *E. faecium* vil vokse med lilla kolonier. De kromogene mediene inkuberes med bunnen opp ved 37 °C i vanlig atmosfære i 24-48 timer (Skåler som er negative etter 24 timer reinkuberes i ytterligere 24 timer for ny vurdering). Generelt er sensitivitet og spesifisitet god ved 24 timer. Det er registrert noe økt sensitivitet etter 48 timers inkubering med tilsvarende fall i spesifisitet som følge av gjennombruddsvekst av normal glykopeptidresistent tarmflora (f. eks candida). Det er likevel anbefalt å inkubere platene i 48 timer mtp funn av enterokokker med lavgradig vankomycinresistens. Suspekter kolonier som vokser på kromogene skåler bør verifiseres med fenotypiske metoder for artsidentifikasjon og resistensbestemmelse samt påvisning av *vanA/vanB* resistensgener med PCR.

Så vidt meg bekjent foreligger det per i dag ingen formell anbefaling av ett selektivt kromogent medium foran et annet. Det foreligger dokumentasjon for at sensitivitet og spesifisitet ved valg av kromogene medier er bedre enn ved andre selektive medier/brytningspunktagarer med angitt total sensitivitet for kromogent medium på 99,1% og spesifisitet på 94,8% sammenlignet med et galle-esculin-azid-vankomycin medium. Brytningspunktagarer vil oftere kunne kreve merarbeid i form av tilleggstester for sikker artsidentifikasjon.

Ved Haukeland Universitetssykehus gjorde vi en intern validering ved skifte av kromogent medium. 420 rektalpensler ble dyrket parallelt på ChromID™VRE (bioMerieux) og CHROMagar™ VRE (CHROMagar Paris). VRE ble påvist i totalt 29/420 (6,9%) rektalprøver. Vekst på ChromID™VRE-skål 18/29 og 26/29 etter inkubasjon i hhv 24 og 48 timer. Vekst på CHROMagar™ VRE-skål 22/29 og 27/29 etter hhv 24 og 48 timer.

Tabell 1. Sammenligning av sensitivitet og spesifisitet i to ulike kromogene medier

	24t	48t
ChromID VRE sensitivitet	62%	90%
ChromID VRE spesifisitet	95,7%	87,7%
CHROMagar sensitivitet	75,9%	93,1%
CHROMagar spesifisitet	96,2%	80,7%

Valg av kromogent medium bør vurderes ut ifra praktiske forhold. Adekvat leveranse og holdbarhet er viktige moment. Et utbrudd er en uforutsigbar situasjon som krever raskt tilgjengelige medier for å kunne håndtere et stort volum screeningprøver.

Resistenstesting med MIC

VRE kan påvises ved resistenstesting av kliniske isolat funnet ved dyrkning på konvensjonelle medier. Test for teikoplanin for ytterligere karakterisering av isolat. Aktuell metode ved diagnostikk av kliniske isolat samt ved verifikasjon av screeningsisolat.

EUCAST MIC kliniske brytningspunkter for glykopeptider *Enterococcus* spp.

- vankomycin R>4 mg/L
- teikoplanin R>2 mg/L

Tabell 2. Typiske MIC verdier for de vanligste *van*-typene

	<i>vanA</i>	<i>vanB</i>	<i>vanC</i>
Vankomycin resistens	Høy	Variabel	Lav
Vankomycin MIC	64-1024	4-1024	2-32
Teikoplanin resistens	Høy	Nei	Nei
Teikoplanin MIC	16-512	0,06-1	0,25-1

Automatisert identifikasjon

For artsbestemmelse kan automatiserte system som Vitek2 (bioMerieux), Phoenix 100 (Becton Dickinson) og MALDI TOF benyttes.

Svakheter omkring riktig artsidentifikasjon av *Enterococcus* spp. ved bruk av Vitek2.

Verifiseres med PCR for påvisning av resistensgener.

Lappediffusjon

EUCAST anbefaler lappediffusjon med 5 µg vankomycinlapp.

Resistensbestemmelse avleses ved mål av sone og evt. innvekst i sone.

Skarp og diffus sonekant taler henholdsvis imot og for vankomycinresistens.

VanA mediert resistens gir innvekst til lapp. *VanB* mediert resistens kan gi liten sone/diffus sonekant.

Verifiseres med MIC-bestemmelse og PCR for påvisning av spesifikke resistensgener.

Lappediffusjonsmetoden er avhengig av korrekt inokulat samt at avleser er oppmerksom på sonekantens kvalitet. **Metoden er ikke anbefalt metode i Norge per dags dato.**

Molekylærbiologisk metode

Suspekterte enterokokk-isolat påvist ved fenotypiske (konvensjonelle eller automatiserte) metoder bør verifiseres med molekylærbiologisk metode (PCR) for påvisning av *van*-resistensgener.

Det finnes flere publikasjoner som omtaler kommersielt tilgjengelige VRE kit for PCR deteksjon. Eksempler er Roche VRE, *vanA* og *vanB* differensiering med smeltepunktanalyse, GeneXpert *vanA/vanB* (Cepheid). I tillegg finnes flere in-house PCR. Ved Klinisk Mikrobiologi i Halmstad Sverige, er det utviklet en modifisert duplex in-house-PCR for FRET-hybridiseringsprober i LightCycler (Roche) og Taqman-prober i Rotor-Gene 6000. Detaljer omkring primere, prober og temperaturprofil står beskrevet i 2011-publikasjonen fra SMI "Vankomycinresistente enterokokker – VRE".

Den epidemiologiske situasjonen bør være avgjørende for hvilke gener det er aktuelt å undersøke rutinemessig for. Ved Haukeland Universitetssykehus, som siden juni 2010 har hatt et utbrudd av *E. faecium* med *vanB*-gen utføres det duplex sanntids-PCR på Roche LightCycler plattform med primere fra Dukta-Malen og spesifikke FRET-hybridiseringsprober for *vanA* og *vanB*.

Deteksjon av *vanA*- og *vanB*-gener skjer ved hjelp av PCR på bakteriekolonier etter utsæd på selektivt substrat eller ved PCR direkte fra selektiv buljong.

Molekylærbiologiske metoder for påvisning av VRE direkte fra screeningmateriale/buljong vil kunne korte ned svartid til kliniker, og således være kostnadseffektivt i forhold til opphør av et unødvendig isolasjonsregime i utbruddsammenheng. Lokale ressurser som bemanning og utstyr samt lokal forekomst av VRE vil være avgjørende for om denne metoden er hensiktsmessig ved det enkelte sykehus.

Funn av VRE bør alltid bekreftes med sikker artsidentifikasjon for å avklare eventuell lavgradig artsbestemt vankomycinresistens hos *E. casseliflavus* eller *E. gallinarum* (*vanC*). Dette er enterokokker som ikke har dokumentert nosokomial betydning. Andre arter kan dessuten også være bærere av *van*-gener.

Det finnes kommersielt tilgjengelige PCR metoder for artsspesifikke ligase-gener *ddl_E*. PCR metoden skiller mellom *E. faecialis* og *E. faecium*.

Vankomycinresistente enterokokker som er negative for *vanA/B*-gen bør vurderes mtp andre aktuelle gener som koder for vankomycinresistens.

Dersom eget laboratorium ikke utfører *vanA/vanB* PCR bør isolatet sendes region-laboratorium eller referanselaboratorium for verifikasjon.

Konklusjon/diskusjon

I screeningsammenheng anbefales følgende metoder for påvisning av VRE:

Bruk av rektalpensel med synlig avføring.

Bruk av selektiv anrikningbuljong for å øke sensitivitet. Inkuberes over natt (16-24 timer).

Alle buljonger bør analyseres etter inkubasjon.

Deteksjon av *vanA*- og *vanB*-gener ved hjelp av PCR direkte fra buljong eller på bakteriekolonier etter utsæd på selektive medier. Det anbefales bruk av kromogene medier.

Positivt PCR-resultat verifiseres med fenotypiske metoder for artsidentifikasjon og resistensbestemmelse.

Det kan være utfordringer knyttet til deteksjon av *vanB*/lavgradig vankomycinresistens.

Konsentrasjon av vankomycin tilsatt til buljong/agar samt valg av positive kontrollstammer bør vurderes mtp dette. MIC-verdiene kan variere 4-1024 mg/L dersom bakterien har *vanB*-genet. Konsentrasjonen av vankomycin tilsatt buljong/agar bør ideelt sett være 4 mg/L ettersom lavgradig resistens også kan forårsakes av *vanB*-genet.

Bør man endre praksis og innføre screening av alle enterokokkisolater som dukker tilfeldig opp i kliniske puss/sårprøver?

Prøvebetingelser som anrikningstrinn, inkubasjonstid og vankomycinkonsentrasjon bør tilpasses den lokale epidemiologien. Viktig at valg av metode fungerer i rutinediagnostikk og gir liten rom for tvil ved tolkning, samtidig bør diagnostikken være sensitiv nok til at man klarer å påvise også lavgradig VRE bærerskap for således å kontrollere et evt. utbrudd. Viktig å kvalitetssikre diagnostikk ved å delta i eksterne kvalitetskontrollprogrammer. NordicAST VRE studie 2012 arbeider med fokus på ulike skandinaviske metoder og tradisjoner for VRE påvisning og for å optimalisere og samkjøre VRE diagnostikken i Norden.

Litteratur

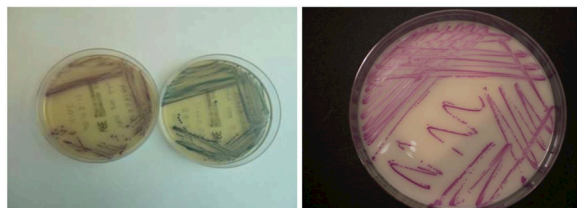
- D'Agata E, Gautam S, Green W, Tang Y. High Rate of False-Negative Results of the Rectal Swab Culture Method in Detection of GI Colonization with Vancomycin-Resistant Enterococci. *ClinInfect Dis.* 2002;34:167-172
- Leven M, Vercauteren E, Descheemaeker P, et al. Comparison of direct plating and broth enrichment culture for the detection of intestinal colonization by glycopeptides-resistant enterococci among hospitalized patients. *J ClinMicrobiol* 1999;37:1436-40
- Gambarotto K, Ploy M-C, Turlure P, et al. Prevalence of Vancomycin-Resistant Enterococci in Fecal Samples from Hospitalized Patients and Nonhospitalized Controls in a Cattle-Rearing Area of France. *J ClinMicrob.* 2000;38:620-624
- Pendle S, Jelfs T, Olma T, et al. Difficulties in detection and identification of *E.faecium* with low-level inducible resistance to vancomycin, during a hospital outbreak. *ClinMicrobiol and Inf.* 2008;14:853-7
- Stamper P et al. Evaluation of BBL CHROMagarVanRE for Detection of Vancomycin-Resistant Enterococci in rectal Swab Specimens. *J ClinMicrob.* 2010, p. 4294-4297
- Dukta-Malen et al. Detection of Glycopeptide Resistance Genotypes and Identification to the species Level of Clinically relevant Enterococci by PCR. *J ClinMicrob.* 1995;33:24-27
- Palladino S, Kay ID, Costa AM et al. Real-Time PCR for the rapid detection of *vanA* and *vanB* genes. *DiagnMicrobiol Infect Dis.* 2003;45:81-84
- Dahl KH, Simonsen GS, Olsvik O, Sundsfjord A. Heterogeneity in the *vanB* gene cluster of genomically diverse clinical strains of vancomycin-resistant enterococci. *Antimicrob Agents Chemother.* 1999;43:1105-10
- Vankomycinresistentaenterokocker – VRE.SMI, Stockholm 2011 www.srga.org
- AFAs anbefalte metoder for påvisning av vankomycinresistens hos enterokokker og stafylokokker
- Presentationer NordicASTs workshop 2012.
- Vankomycinresistente enterokokker (VRE). Truls Leegaard.
- NordicAST VRE study 2012. Kristin Hegstad.

<p style="text-align: center;">Påvisning av vankomycinresistente enterokokker (VRE)</p> <p style="text-align: center;">Strategimøte 2.11.2012</p> <p style="text-align: center;">Kristin Stenhaug Kilhus LIS, Mikrobiologisk avdeling Haukeland Universitetssykehus</p>	<p style="text-align: center;">Vankomycinresistente enterokokker (VRE)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Enterokokker med ervervet glykopeptidresistens betinget av mobile genetiske element • <i>Van</i>-resistensgener (<i>vanA, B, D, E, G, L, M, N</i>) • Genene er typisk assosiert med mobile genetiske elementer som tillater spredning av resistensgener både klonalt og lateralt • Det er viktig at norske laboratorier raskt og sikkert kan påvise VRE ➢ Nødvendige smitteverntiltak kan iverksettes ➢ Forebygge etablering og spredning av VRE på norske helseinstitusjoner 		
<p style="text-align: center;">Hvordan påvise VRE?</p> <ul style="list-style-type: none"> • VRE kan påvises tilfeldig i klinisk prøve • VRE kan påvises som ledd i målrettet screening eller kontaktsmittesporing av utvalgte pasienter 	<p style="text-align: center;">Aktuelle laboratoriemetoder for påvisning av VRE</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rektalpensel • Anrikningsbuljong • Brytningspunkt buljong/agar • VRE screeningskål/BHI agar med vankomycin • Kromogene medier • Resistenstesting med MIC • Automatiserte metoder • Lappediffusjon • Molekylærbiologiske metoder/påvisning av resistensgener 		
<p style="text-align: center;">Prøvemateriale</p> <ul style="list-style-type: none"> • Screening • Rektalpensel med synlig avføring • Sensitivitet avhenger av tetthet av enterokokker i avføring • Sensitivitet vs praktisk gjennomførbare forhold ved sengepost/laboratorium 	<p style="text-align: center;">Anrikningsbuljong</p> <ul style="list-style-type: none"> • Screening på bærerskap av VRE • Øker sensitivitet sammenlignet med direkte utsæd på selektiv agar • Særlig viktig ved deteksjon av lavgradig koloniserte pasienter • Rektalpensel anbefales inkubert i buljong «over natt» 35 °C i 16-24 timer 		
<table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> <p style="text-align: center;">Brytningspunkt buljong/agar</p> <ul style="list-style-type: none"> • Selektiv anrikningsbuljong med fargeomslag til sort ved vekst av resistente enterokokker • Galle-esculin-azid buljong/agar ▪ Galle-esculin azide broth (Biolife) / Enterococcosel broth (BD Diag Sys) ✓ Vankomycin 4-6-8 mg/L ✓ Aztreonam 60 mg/L • Lav konsentrasjon av vankomycin anbefales for deteksjon av lavgradig resistens (<i>vanB</i> mediert resistens hvor MIC verdi kan variere 4-1024 mg/L (EUCAST)) • Etter inkubering anbefaler enkelte at alle buljongene analyseres videre (også lyse buljonger kan inneholde store mengder VRE..) </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> <p style="text-align: center;">VRE screeningskål</p> <ul style="list-style-type: none"> • BHI agar med vankomycin 6 mg/L • Punktformet inokulat (0,5 McFarland) • Inkuberes ved 35°C i 24 timer • Positiv og negativ kontroll ➢ anbefales bruk av lavgradig vankomycinresistent enterokokk (<i>vanB</i>) som positiv kontroll • Velegnet til påvisning av VRE i rutinediagnostikk • Ved påvist vekst må det utføres sikker artsidentifikasjon og MIC-bestemmelse for vankomycin og teikoplanin </td> </tr> </table>		<p style="text-align: center;">Brytningspunkt buljong/agar</p> <ul style="list-style-type: none"> • Selektiv anrikningsbuljong med fargeomslag til sort ved vekst av resistente enterokokker • Galle-esculin-azid buljong/agar ▪ Galle-esculin azide broth (Biolife) / Enterococcosel broth (BD Diag Sys) ✓ Vankomycin 4-6-8 mg/L ✓ Aztreonam 60 mg/L • Lav konsentrasjon av vankomycin anbefales for deteksjon av lavgradig resistens (<i>vanB</i> mediert resistens hvor MIC verdi kan variere 4-1024 mg/L (EUCAST)) • Etter inkubering anbefaler enkelte at alle buljongene analyseres videre (også lyse buljonger kan inneholde store mengder VRE..) 	<p style="text-align: center;">VRE screeningskål</p> <ul style="list-style-type: none"> • BHI agar med vankomycin 6 mg/L • Punktformet inokulat (0,5 McFarland) • Inkuberes ved 35°C i 24 timer • Positiv og negativ kontroll ➢ anbefales bruk av lavgradig vankomycinresistent enterokokk (<i>vanB</i>) som positiv kontroll • Velegnet til påvisning av VRE i rutinediagnostikk • Ved påvist vekst må det utføres sikker artsidentifikasjon og MIC-bestemmelse for vankomycin og teikoplanin
<p style="text-align: center;">Brytningspunkt buljong/agar</p> <ul style="list-style-type: none"> • Selektiv anrikningsbuljong med fargeomslag til sort ved vekst av resistente enterokokker • Galle-esculin-azid buljong/agar ▪ Galle-esculin azide broth (Biolife) / Enterococcosel broth (BD Diag Sys) ✓ Vankomycin 4-6-8 mg/L ✓ Aztreonam 60 mg/L • Lav konsentrasjon av vankomycin anbefales for deteksjon av lavgradig resistens (<i>vanB</i> mediert resistens hvor MIC verdi kan variere 4-1024 mg/L (EUCAST)) • Etter inkubering anbefaler enkelte at alle buljongene analyseres videre (også lyse buljonger kan inneholde store mengder VRE..) 	<p style="text-align: center;">VRE screeningskål</p> <ul style="list-style-type: none"> • BHI agar med vankomycin 6 mg/L • Punktformet inokulat (0,5 McFarland) • Inkuberes ved 35°C i 24 timer • Positiv og negativ kontroll ➢ anbefales bruk av lavgradig vankomycinresistent enterokokk (<i>vanB</i>) som positiv kontroll • Velegnet til påvisning av VRE i rutinediagnostikk • Ved påvist vekst må det utføres sikker artsidentifikasjon og MIC-bestemmelse for vankomycin og teikoplanin 		

Kromogene medier

- Medier som inneholder kromogene substrater og en blanding av antibiotika (inkludert vankomycin) og antimykotika som muliggjør spesifikk og selektiv vekst av VRE samtidig som enterokokker med naturlig vankomycinresistens, sopp og gram negative tarmbakterier undertrykkes
- Flere kommersielt tilgjengelige kromogene medier på markedet ChromID™VRE, CHROMagar™VRE..
- Rektalpensel deponeres direkte på agar etter anriking
- Inkuberes ved 35°C i vanlig atmosfære
- Avleses etter 24 og 48 timer
- Studier har vist økt sensitivitet og spesifisitet ved bruk av kromogene medier sammenlignet med bruk av andre brytningspunktagerer
- Husk artsidentifikasjon, resistensbestemmelse og påvisning av van-gener for sikker påvisning av VRE

Selektive, kromogene medier



E. faecium (v) og *E. faecalis* (h)
på kromogent medium fra BioMérieux

E. faecium på kromogent medium fra
CHROMagar

Minste hemmende konsentrasjon (MIC)

- Aktuelt både ved diagnostikk av kliniske isolat og ved verifikasjon av screeningisolat
- MIC kan bestemmes ved buljongfortynning, agarfortynning, automatiserte metoder samt Etest
- EUCAST MIC kliniske brytningspunkter for glykopeptider *Enterococcus* spp.

- vankomycin R > 4 mg/L

- teikoplanin R > 2 mg/L

	<i>vanA</i>	<i>vanB</i>	<i>vanC</i>
Vankomycin resistens	Høy	Variabel	Lav
Vankomycin MIC	64-1024	4-1024	2-32
Teikoplanin resistens	Høy	Nei	Nei
Teikoplanin MIC	16-512	0,06-1	0,25-1

Tabell 1. Typiske MIC verdier for de vanligste *van*-typene

Automatiserte metoder

- Automatiserte system som Vitek2, Phoenix 100 og MALDI TOF kan benyttes for bestemmelse av artsidentifikasjon

Lappediffusjon

- EUCAST anbefaler lappediffusjon med 5 µg vankomycinlapp
- Resistensbestemmelse avleses ved mål av sone, evt innvekst i sone samt vurdering av sonekant
 - Skarp sonekant taler mot vankomycinresistens
 - Diffus sonekant taler for vankomycinresistens
 - VanA mediert resistens gir innvekst til lapp
 - VanB mediert resistens kan gi liten sone (mindre enn brytningspunktet) evt diffus sonekant

Lappediffusjon - utfordringer

- Metoden er avhengig av korrekt inokulat og avlesers oppmerksomhet omkring sonekantens kvalitet
- Vankomycin og teikoplanin er store molekyler. Dette kan gi mangelfull diffusjon, dårlig agargradient og upresise resultater. Særlig utfordring ved deteksjon av *vanB*/lavgradig vankomycinresistens
- Per dags dato ikke anbefalt metode i Norge

Molekylærbiologiske metoder – påvisning av resistensgener

- Referansemetode
- Påvisning av resistensgener skjer ved PCR på bakteriekolonier etter utsæd på selektivt substrat eller ved PCR direkte fra buljong
- Påvisning av *van*-gener gir endelige bekreftelse
- Husk artsidentifikasjon og MIC bestemmelse for sikker påvisning av VRE av nosokomial betydning
- Epidemiologiske forhold bør være avgjørende for hvilke resistensgener det er aktuelt å undersøke rutinemessig for

Konklusjon/diskusjon

- Screening ved bruk av *rektalpensel* med synlig avføring
- Selektiv *anrikingsbuljong* – vankomycin 4-6 mg/L inkuberes over natt 35°C
- Påvisning av *vanA/vanB*-gener ved PCR direkte fra buljong evt på bakteriekolonier etter utsæd på kromogene/selektive medier
- Påvisning av *van*-gener suppleres med fenotypiske metoder for artsidentifikasjon og resistensbestemmelse

Utfordringer

- Hvor sensitive bør våre metoder være for å kunne sies å være adekvate i en gitt sammenheng??
- Deteksjon av bærere med lav tetthet av enterokokker
- Deteksjon av *vanB*/lavgradig vankomycinresistens
- VRE prevalens?
- Sensitivitet vs spesifisitet (svartid,ressursbruk)
- Screeningstrategi i utbruddssammenheng
- Bør det innføres screening av alle kliniske enterokokkisolat? Målrettet?

VRE på Haukeland sykehus

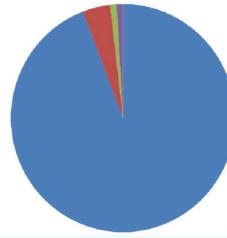
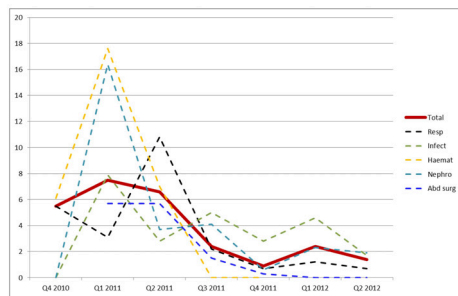


FIGURE. Number of VRE isolates found in clinical samples versus screening samples

- MIA har mottatt over **6500 screeningprøver** fra inneliggende pasienter
- Fra juni 2010 er det påvist VRE hos **336 pasienter** ved sykehuset
- De aller fleste er **asymptomatiske bærere** (317) funnet etter innføring av målrettet pasientscreening
- *Enterococcus faecium* med *vanB*-gen
- Foreløpige resultater av molekylær genotyping med pulsfelt gelelektroforese (PFGE) indikerer et klonalt utbrudd

Kvartalsvis VRE-rater (% positive prøver) HUS 2010 - 2012



NORMINORM-VET 2011

19

Referanser

- D'Agata E, Gautam S, Green W, Tang Y. High Rate of False-Negative Results of the Rectal Swab Culture Method in Detection of GI Colonization with Vancomycin-Resistant Enterococci. *Clin Infect Dis*. 2002;34:167-17
- Leven M, Vercauteren E, Descheemaeker P, et al. Comparison of direct plating and broth enrichment culture for the detection of intestinal colonization by glycopeptides-resistant enterococci among hospitalized patients. *J Clin Microbiol* 1999;37:1436-40
- Gambarotto K, Ploy M-C, Turlure P, et al. Prevalence of Vancomycin-Resistant Enterococci in Fecal Samples from Hospitalized Patients and Nonhospitalized Controls in a Cattle-Rearing Area of France. *J Clin Microb*. 2000;38:620-624
- Pendle S, Jellis T, Olma T, et al. Difficulties in detection and identification of *E. faecium* with low-level inducible resistance to vancomycin, during a hospital outbreak. *Clin Microbiol and Inf*. 2008;14:853-7
- Stamper P et al. Evaluation of BBL CHROMagar VanRE for Detection of Vancomycin-Resistant Enterococci in rectal Swab Specimens. *J Clin Microb*. 2010, p. 4294-4297

20

Referanser

- Dukta-Malen et al. Detection of Glycopeptide Resistance Genotypes and Identification to the species Level of Clinically relevant Enterococci by PCR. *J Clin Microb*. 1995;33:24-27
- Palladino S, Kay ID, Costa AM et al. Real-Time PCR for the rapid detection of *vanA* and *vanB* genes. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2003;45:81-84
- Palladino S et al. Rapid detection of *vanA* and *vanB* Genes Directly from Clinical Specimens and Enrichment Broths by Real-Time Multiplex PCR Assay. *J of Clin Microbiol*. 2003;2483-2486
- Dahl KH, Simonsen GS, Olsvik O, Sundsfjord A. Heterogeneity in the *vanB* gene cluster of genomically diverse clinical strains of vancomycin-resistant enterococci. *Antimicrob Agents Chemother*. 1999;43:1105-10
- Vankomycinresistente enterokokker – VRE.SMI, Stockholm 2011
- www.srga.org
- AFAs anbefalte metoder for påvisning av vankomycinresistens hos enterokokker og stafylokokker
- Presentasjoner NordicASTs workshop 2012
Vankomycinresistente enterokokker (VRE). Truls Leegaard
NordicAST VRE study 2012. Kristin Hegstad

21

2.8 Screening for bærerskap av multiresistente Gram-negative stabbakterier

Ørjan Samuelsen, Kompetansetjeneste for påvisning av antibiotikaresistens (K-res), Avdeling for mikrobiologi og smittevern, Universitetssykehuset Nord-Norge

Epost: Orjan.Samuelsen@unn.no

Bakgrunn

Både internasjonalt og nasjonalt skjer det en økning av multiresistens hos Gram-negative stabbakterier (19). Denne økningen skyldes i hovedsak spredning av ”mobile” bredspektrede β -laktamaser som via genetiske elementer kan overføres mellom samme species men også mellom forskjellige species. Disse genetiske elementene innehar ofte resistensgener mot andre antibiotika som fører til multiresistens og begrensede behandlingsmuligheter. Vi opplever nå *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* og *A. baumannii*-isolater som er resistente mot alle tilgjengelige antibiotika.

Det er i hovedsak to grupper β -laktamaser som er involvert; ekstendert-spektrum β -laktamaser (ESBL-A) og karbapenemaser (ESBL-CARBA) (3). Hver gruppe består av mange forskjellige β -laktamaser og varianter. ESBL-A gruppen domineres av CTX-M β -laktamaser, TEM- og SHV-varianter, mens andre som VEB, GES og PER er mindre utbredt. ESBL-CARBA gruppen deles gjerne inn i tre subgrupper; (i) ESBL-CARBA-A (KPC og IMI), (ii) ESBL-CARBA-B (VIM, NDM, IMP) og (iii) ESBL-CARBA-D (OXA-48/-181, OXA-23, OXA-24 og OXA-58). Hovedforskjellen mellom ESBL-A og ESBL-CARBA er at ESBL-CARBA β -laktamaser kan bryte ned karbapenemer.

I følge data fra NORM 2012 er prevalensen av ESBL-A hos *E. coli* og *K. pneumoniae* blodkultur isolater i Norge fortsatt relativt lav (2,9-5,5 %), men økende. Når det gjelder ESBL-CARBA dreier det seg fortsatt om enkelt-isolater og hvor de fleste pasientene har vært i kontakt med helseinstitusjoner i utlandet. I 2012 ble det identifisert 16 ESBL-CARBA produserende Enterobacteriaceae isolater i Norge (<http://www.unn.no/k-res/status-esbl-carba-norge-2012-article101532-21588.html>). På grunn av den økende forekomsten av multiresistente Gram-negative stabbakterier vurderes det som hensiktsmessig at pasienter som overføres fra sykehus utenfor Norden skal screenes (Folkehelseinstituttet – september 2010, <http://www.fhi.no/artikler/?id=85878>). Det bør diskuteres om dette er tilfredsstillende og hvordan en slik screening skal praktisk gjennomføres. Flere studier har beskrevet langvarig kolonisering av ESBL-A/ESBL-CARBA isolater (2,9,18) og kolonisering etter utenlandsopphold også uten kontakt med helsevesen (8,16,17). Ett norsk studie har vist at risikofaktorer for samfunnsvervet UVI forårsaket av ESBL-A-produserende *E. coli* og *K. pneumoniae* er signifikant assosiert med reise utenlands (16). Videre er tidligere antibiotikabruk, sykdomsgrad og sykehusopphold (intensiv avdeling) risikofaktorer for kolonisering eller infeksjon med multiresistente Gram-negative bakterier. Bør screening derfor utvides til å dekke flere pasientgrupper?

Gram-negative stabbakterier med spesielt resistensmønster er nå blitt meldingspliktig gjennom MSIS. Det er derfor nødvendig med gode og enkle metoder for identifisering av slike isolater.

Screeningsmetoder og utfordringer

Det er beskrevet flere fenotypiske og molekylære metoder for screening (4,22). Molekylære metoder inkluderer blant annet PCR og microarray teknologi, men er ofte rettet inn mot spesifikke β -laktamaser. Den store diversiteten blant β -laktamaser og det store antallet varianter innenfor en spesifikk type β -laktamase er en utfordring for molekylære metoder.

Fenotypiske metoder inkluderer forskjellige varianter av kromogene media eller spesifikke disk diffusjons-tester. For screening er kromogene media den mest vanlige metoden. Oversikt over studier som har evaluert de mest vanlige kromogene media med pasientprøver for deteksjon av ESBL-A/ESBL-CARBA blant Enterobacteriaceae er presentert i tabell 3. Det foreligger ingen anbefalinger av ett medium foran ett annet. Det mest vanlige prøvematerialet for screening er rektalpensel eller fæces. Det er stor variasjon i prøvepreparering og inokuleringsvolum mellom forskjellige studier. Automatisert resistenstesting er også blitt evaluert for deteksjon av ESBL-A/ESBL-CARBA isolater.

Metodologisk er screening og identifisering av ESBL-A og spesielt ESBL-CARBA isolater forbundet med flere utfordringer blant annet;

- Variasjoner i MIC-verdier (spesielt ESBL-CARBA-produserende Enterobacteriaceae kan kategoriseres som følsomme i følge gjeldende kliniske brytningspunkter). NordicAST/AFA anbefaler at Enterobacteriaceae-isolater med en MIC-verdi $>0.12\text{mg/L}$ for meropenem skal undersøkes videre.
- Den store variasjonen i ESBL-A og ESBL-CARBA varianter vanskeliggjør design av molekylære metoder. Videre er det behov for sekvensering/SNP analyse for å identifisere noen ESBL-A (TEM og SHV) og ESBL-CARBA (GES).
- Variasjoner i spektrum av aktivitet til de forskjellige β -laktamasene. Dette problemet gjelder spesielt for ESBL-CARBA-D enzymet OXA-48 som ikke bryter ned 3. og 4. generasjons cefalosporiner. Isolater med kun OXA-48 vil ikke vokse/vokse dårlig på krom-agar mediene for ESBL-A og ESBL-CARBA. Et nylig utviklet kromogent medium spesifikt for OXA-48 er utviklet (chromID OXA-48, BioMérieux), men foreløpig kun testet med renkulturer.
- Species (f.eks. *E. coli*, *Enterobacter* spp, *Serratia* spp. og *M. morganii*) med overuttrykk av den kromosomale AmpC β -laktamasen vil ofte kunne vokse på kromogene media for ESBL-A.
- Andre resistensmekanismer som porin-mutasjoner/effluks kan forårsake β -laktam resistens/nedsatt følsomhet og gi vekst på kromogene media.

Konklusjon/diskusjon

Kromogene media er den mest vanlige metoden for screening av ESBL-A eller ESBL-CARBA-bærerskap. Det foreligger ingen klare anbefalinger i litteraturen for ett medium foran ett annet. Hvert enkelt laboratorium bør gjøre sine egne evalueringer med tanke på tilgjengelighet av ferdigproduserte skåler og muligheter for kvalitetssikret egenproduksjon. Prøvemateriale er som oftest rektal-pensel eller fæces, men det er vist at disse kan benyttes på andre prøvematerialer. Det foreligger ingen klar standard for prøvepreparering og inokuleringsvolum på kromogene media. Det er viktig å være klar over hvilke begrensninger de kromogene media har som først og fremst påvirker den positive prediktive verdien i et lavprevalensland som Norge. En kombinasjon av kromogene media kan være nødvendig for å best mulig å identifisere alle bærere. Videre identifisering med supplerende metoder er nødvendig. For ESBL-A er fenotypiske metoder godt etablert og genotypiske metoder er generelt ikke nødvendig. For ESBL-CARBA bør isolater bekrefter med molekylære eller biokjemiske metoder.

Identifisering av "population at risk" er vanskelig, men flere studier viser nå at utenlandsreise også uten sykehusopphold eller kontakt med helseinstitusjoner er assosiert med bærerskap med ESBL-produserende Gram-negative bakterier. Reiseanamnese bør derfor vurderes å inngå i identifisering av risiko for ESBL-bærerskap ved sykehussinleggelse.

Tabell 3: Oversikt over studier hvor klinisk prøvemateriale er benyttet i evaluering av de mest vanlige kromogene media for identifisering av ESBL-A- eller ESBL-CARBA-produserende Enterobacteriaceae.

ESBL-A									
Kromogent medium	Prøvemateriale	Provepreparering	Inkuberingsbetingelser	Andel prøver med ESBL _A	Sensitivitet (%)	Spesifisitet (%)	PPV ¹ (%)	NPV ² (%)	Ref.
ChromID ESBL (BioMérieux)	Fæces (n=561) Nedre luftveier (n=63) Andre (n=20)	Prøve homogenisert i 1 ml 0,85 % NaCl. Inokuleringsvolum: 50µl.	37°C, 18-24t	37/644	97,7	90,4	- ³	- ³	(5)
ChromID ESBL (BioMérieux)	Rektal pensel (n=468) Urin (n=255) Lunge aspirat (n=42)	Rektal pensel plassert i 1 ml 0,9% NaCl – inokuleringsvolum 100µl. Urin/lunge aspirat: 50µl inokulert direkte.	37°C, 24t og 48t	32/765	88 (24t) 94 (48t)	94,4 (24t) 90,5 (48t)	38,7 (24t) 28,4 (48t)	99,6 (24t) 99,2 (48t)	(13)
ChromID ESBL (BioMérieux)	Fæces (n=296) Rektal pensel (n=48) Nedre luftveier (aspirat: n=117 + hals pensel: n=17) Diverse (n=50)	Prøve homogenisert i 1ml 0,85% NaCl. Inokuleringsvolum: 50µl.	35°C, 24t	59/528	94,9 ⁴ 86,4 ⁵	94,9 ⁴ 95,5 ⁵	48,7 ⁴ 70,8 ⁵	99,3 ⁴ 98,2 ⁵	(7)
Brilliance ESBL (Oxoid)	Fæces (n=296) Rektal pensel (n=48) Nedre luftveier (aspirat: n=117 + hals pensel: n=17) Diverse (n=50)	Prøve homogenisert i 1ml 0,85% NaCl. Inokuleringsvolum: 50µl.	35°C, 24t	59/528	94,9 ⁴ 94,9 ⁵	95,1 ⁴ 95,7 ⁵	46,7 ⁴ 73,7 ⁵	99,3 ⁴ 99,3 ⁵	(7)
ChromID ESBL (BioMérieux)	Fæces (n=500)	0,5g fæces resuspendert i 5ml NaCl. Inokuleringsvolum: 200µl	-, 48t	41/500	100	94,8	63	100	(11)
CHROMagar ESBL (CHROMagar)	Fæces pensel (n=186) Urin (n=48) Sputum pensel (n=12) Sår pensel (n=10)	Pensel homogenisert i 0,5ml fysiologisk NaCl. Urin direkte sådd ut. Inokuleringsvolum 10µl.	35°C, 24t	17/256	100	93,3	51,5	100	(14)
ChromID ESBL (BioMérieux)	Fæces pensel (n=186) Urin (n=48) Sputum pensel (n=12) Sår pensel (n=10)	Hver pensel prøve homogenisert i 0,5ml fysiologisk NaCl. Urin direkte sådd ut. Inokuleringsvolum 10µl.	35°C, 24t	17/256	88,2	92,9	46,9	99,1	(14)
CHROMagar ESBL (CHROMagar)	Rektal pensel, ESwab (n=2337)	Pensel resuspendert i 1 ml flytende ames medium (ESwab). Inokuleringsvolum: 10µl.	35°C, 18t	354/2337	98,3	72,3	38,7	99,6	(6)
ChromID ESBL	Rektal pensel, ESwab	Pensel resuspendert i 1 ml	35°C, 18t	354/2337	97,5	72,9	39,1	99,4	(6)

Litteratur

1. **Adler, A., S. Navon-Venezia, J. Moran-Gilad, E. Marcos, D. Schwartz, and Y. Carmeli.** 2011. Laboratory and clinical evaluation of screening agar plates for detection of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae from surveillance rectal swabs. *J.Clin.Microbiol.* **49**:2239-2242.
2. **Birgand, G., L. Armand-Lefevre, I. Lolom, E. Ruppe, A. Andremont, and J. C. Lucet.** 2013. Duration of colonization by extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae after hospital discharge. *Am.J.Infect.Control* **41**:443-447.
3. **Bush, K.** 2013. The ABCD's of β -lactamase nomenclature. *J.Infect.Chemother.* **19**:549-559
4. **Gazin, M., F. Paasch, H. Goossens, and S. Malhotra-Kumar.** 2012. Current trends in culture-based and molecular detection of extended-spectrum- β -lactamase-harboring and carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *J.Clin.Microbiol.* **50**:1140-1146.
5. **Glupczynski, Y., C. Berhin, C. Bauraing, and P. Bogaerts.** 2007. Evaluation of a new selective chromogenic agar medium for detection of extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae. *J.Clin.Microbiol.* **45**:501-505.
6. **Grohs, P., B. Tillecovidin, A. Caumont-Prim, E. Carbonnelle, N. Day, I. Podglajen, and L. Gutmann.** 2013. Comparison of five media for detection of extended-spectrum β -lactamase by use of the wasp instrument for automated specimen processing. *J.Clin.Microbiol.* **51**:2713-2716.
7. **Huang, T. D., P. Bogaerts, C. Berhin, A. Guisset, and Y. Glupczynski.** 2010. Evaluation of Brilliance ESBL agar, a novel chromogenic medium for detection of extended-spectrum- β -lactamase-producing Enterobacteriaceae. *J.Clin.Microbiol.* **48**:2091-2096.
8. **Laupland, K. B., D. L. Church, J. Vidakovich, M. Mucenski, and J. D. Pitout.** 2008. Community-onset extended-spectrum β -lactamase (ESBL) producing *Escherichia coli*: importance of international travel. *J.Infect.* **57**:441-448..
9. **Naseer, U., B. O. Eriksen, A. Sundsfjord, and O. Samuelsen.** 2012. Fecal colonization of VIM-1-producing *Klebsiella pneumoniae* and *in vivo* transfer of multidrug-resistant IncN plasmid in a renal transplant patient. *Diagn.Microbiol.Infect.Dis.* **72**:363-366.
10. **Panagea, T., I. Galani, M. Souli, P. Adamou, A. Antoniadou, and H. Giamarellou.** 2011. Evaluation of CHROMagar KPC for the detection of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in rectal surveillance cultures. *Int.J.Antimicrob.Agents* **37**:124-128.
11. **Paniagua, R., A. Valverde, T. M. Coque, F. Baquero, and R. Canton.** 2010. Assessment of prevalence and changing epidemiology of extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae fecal carriers using a chromogenic medium. *Diagn.Microbiol.Infect.Dis.* **67**:376-379.
12. **Perry, J. D., S. H. Naqvi, I. A. Mirza, S. A. Alizai, A. Hussain, S. Ghirardi, S. Orenga, K. Wilkinson, N. Woodford, J. Zhang, D. M. Livermore, S. A. Abbasi, and M. W. Raza.** 2011. Prevalence of faecal carriage of Enterobacteriaceae with NDM-1 carbapenemase at military hospitals in Pakistan, and evaluation of two chromogenic media. *J.Antimicrob.Chemother.* **66**:2288-2294.
13. **Reglier-Poupet, H., T. Naas, A. Carrer, A. Cady, J. M. Adam, N. Fortineau, C. Poyart, and P. Nordmann.** 2008. Performance of chromID ESBL, a chromogenic medium for detection of Enterobacteriaceae producing extended-spectrum β -lactamases. *J.Med.Microbiol.* **57**:310-315.
14. **Saito, R., S. Koyano, R. Nagai, N. Okamura, K. Moriya, and K. Koike.** 2010. Evaluation of a chromogenic agar medium for the detection of extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae. *Lett.Appl.Microbiol.* **51**:704-706.
15. **Samra, Z., J. Bahar, L. Madar-Shapiro, N. Aziz, S. Israel, and J. Bishara.** 2008. Evaluation of CHROMagar KPC for rapid detection of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *J.Clin.Microbiol.* **46**:3110-3111.
16. **Soraas, A., A. Sundsfjord, I. Sandven, C. Brunborg, and P. A. Jenum.** 2013. Risk factors for community-acquired urinary tract infections caused by ESBL-producing enterobacteriaceae--a case-control study in a low prevalence country. *PLoS.One.* **8**:e69581.
17. **Tangden, T., O. Cars, A. Melhus, and E. Lowdin.** 2010. Foreign travel is a major risk factor for colonization with *Escherichia coli* producing CTX-M-type extended-spectrum β -lactamases: a prospective study with Swedish volunteers. *Antimicrob.Agents Chemother.* **54**:3564-3568.
18. **Tham, J., M. Walder, E. Melander, and I. Odenholt.** 2012. Duration of colonization with extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* in patients with travellers' diarrhoea. *Scand.J.Infect.Dis.* **44**:573-577.
19. **Tzouvelekis, L. S., A. Markogiannakis, M. Psychogiou, P. T. Tassios, and G. L. Daikos.** 2012. Carbapenemases in *Klebsiella pneumoniae* and other Enterobacteriaceae: an evolving crisis of global dimensions. *Clin.Microbiol.Rev.* **25**:682-707.

20. **Vrioni, G., I. Daniil, E. Voulgari, K. Ranellou, V. Koumaki, S. Ghirardi, M. Kimouli, G. Zambardi, and A. Tsakris.** 2012. Comparative evaluation of a prototype chromogenic medium (ChromID CARBA) for detecting carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in surveillance rectal swabs. *J.Clin.Microbiol.* **50**:1841-1846.
21. **Willems, E., R. Cartuyvels, K. Magerman, and J. Verhaegen.** 2013. Evaluation of 3 different agar media for rapid detection of extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae from surveillance samples. *Diagn.Microbiol.Infect.Dis.* **76**:16-19.
22. **Willems, E., J. Verhaegen, K. Magerman, S. Nys, and R. Cartuyvels.** 2013. Towards a phenotypic screening strategy for emerging β -lactamases in Gram-negative bacilli. *Int.J.Antimicrob.Agents* **41**:99-109.

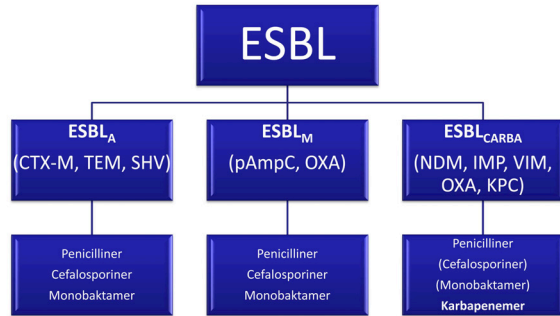
Screening for multiresistente Gram-negative stavbakterier

Strategimøtet i bakteriologi
2. november 2012
Gjestehuset Lovisenberg

Ørjan Samuelsen, Forsker/daglig leder
Kompetansejeneste for påvisning av antibiotikaresistens (K-res)
Universitetssykehuset Nord-Norge

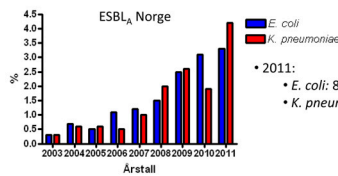
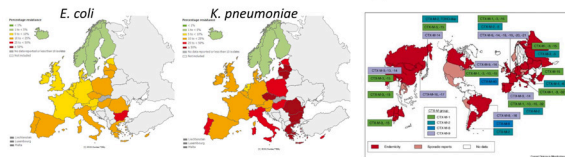


DEFINISJONER



Haldorsen BC, et al. *Bioingeniøren* 2012

STATUS ESBL_A



- 2011:
 - E. coli: 85% CTX-M
 - K. pneumoniae: 79% CTX-M



STATUS ESBL_A

[025] Faecal colonization of ESBL-producing bacteria in patients with gastrointestinal symptoms – epidemiological cross-sectional study from a multi-ethnic community in Norway

S.B. Jørgensen, E. Grønhaug, S. Bhatti, E. Jørgensen, N. Sørensen, T. Strømholst, T.M. Leegaard (Lørenskog, NO)

Object/background: To estimate the colonization rate of fecal ESBL-producing Enterobacteriaceae in the population affiliated to Akershus University Hospital.

Study design: An observational epidemiological cross-sectional study. **Methods:** For one month, all fecal samples submitted to a routine laboratory for investigation of enteropathogenic bacteria were also investigated for ESBL-producing Enterobacteriaceae by culture on a selective medium (ChromID[®] ESBL, bioMérieux). Isolates that grew on the selective medium were further identified and analyzed for clonal diversity by the also appropriate use. Antibiotic susceptibility testing was performed by disc diffusion. We also registered information regarding age, sex, antibiotic treatment and travelling.

Results: Only the first sample from each patient was investigated, making a total number of 271 samples. Eighty six of these were from inpatients. Every eight out of 271 samples contained ESBL-producing Enterobacteriaceae, which implies a carrier rate of 31.6% (33.5–23.9% in the study population 1990 for inpatients and 19% for outpatients). Four samples contained more than one ESBL-producing species, so that in total 57 ESBL-producing isolates were found. Of these, 49 were E. coli and three were Klebsiella spp. One isolate was resistant to ampicillin, and 44% were resistant to ciprofloxacin. All isolates were susceptible to piperacillin-tazobactam.

The ESBL carrier rate among patients with no history of recent travel, or when this information was missing, was 31.6% (95%CI), among patients who did report travelling abroad within the last 6 months, the carrier rate was 33.3% (24.7%–44% of the positive isolates had been to South-East Asia. Molecular typing of the isolates remains.

Conclusions: The prevalence of clinical ESBL-isolates registered in the national surveillance of resistant bacteria in Norway (NORM 2010) is low, only 3.9% of E. coli and 1.5% of Klebsiella isolates in blood, culture, and 1.4% of E. coli isolates in urine samples. ESBL-carriers are commonly first identified when admitted to Norwegian hospitals. Faecal ESBL colonization rates of 30% among sick travellers, and 17% among all patients with gastrointestinal symptoms, and could have implications for the management of such patients when hospitalized. Further studies are needed to reveal the carrier rates among healthy individuals in our community.

- Jørgensen SB, et al. *ECCMID 2012:*

- 17.6% bærere av ESBL_A
- Reise utenlands: 33.3%
- Ingen reise: 9.5%



STATUS ESBL_{CARBA}

ESBL _{CARBA}			
Serine ESBL _{CARBA}		ESBL _{CARBA,B} (Metallo-β-laktamaser)	
ESBL _{CARBA,A}	Species	ESBL _{CARBA,D}	Species
KPC	Enterobacteriaceae <i>P. aeruginosa</i> <i>A. baumannii</i>	OXA-23/-24/-58	<i>A. baumannii</i>
		OXA-48	Enterobacteriaceae
		NDM	<i>P. aeruginosa</i>
		IMP	<i>A. baumannii</i>

"Hot-spots"



KPC:
North-America
Israel
Greece
China

NDM:
India
Pakistan
Bangladesh
Balkan?

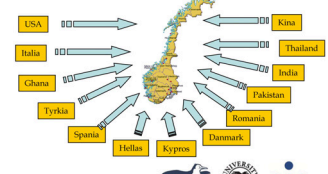
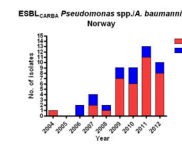
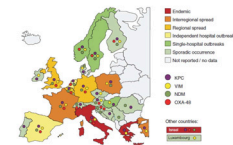
OXA-48:
Turkey
North-Africa
Middle East

VIM/IMP:
Greece
Russia
South-East Asia

OXA-23/-24/-58:
South-East Asia
Greece



STATUS ESBL_{CARBA}



INDIKASJONER FOR SCREENING?

- Risk factors for ESBL colonization:
 - Hospitalization abroad/hospitalization past 12 mnts
 - Prior antibiotic treatment
 - Cephalosporins, vancomycin, levofloxacin, piperacillin-tazobactam
 - Surgery past year
 - Prior neurological disease
 - Chronic catheter use
 - Faecal incontinence
 - Indwelling devices
 - Female sex
 - Nursing home residence
 - Respiratory assistance
 - Age >60yrs
 - Etc.....

Prøvelokalitet

Sites of Colonization with Extended-Spectrum β-Lactamases (ESBL)-Producing Enterobacteriaceae: The Rationale for Screening

Sarah Tschudin-Sutter, MD¹; Reno Frei, MD²
Marc Dangel, MPH³; Anne Stranden, PhD⁴
Andreas Franz Widmer, MD, MSc⁵

TABLE 1. Overview of the Different Colonization Patterns Detected in 133 Patients

Pattern	No. of patients (%)
1 colonization site	32 (24.1)
Urine	11 (8.3)
Rectum	1 (0.7)
Grain	1 (0.7)
Throat	1 (0.7)
2 colonization sites	38 (28.6)
Urine, rectum	5 (3.8)
Urine, throat	1 (0.7)
Rectum, grain	6 (4.6)
Rectum, throat	1 (0.7)
Grain, throat	0 (0.0)
3 colonization sites	23 (17.3)
Urine, rectum, grain	2 (1.5)
Urine, grain, throat	1 (0.7)
Rectum, grain, throat	3 (2.3)
4 colonization sites	8 (6.0)
Urine, rectum, grain, throat	8 (6.0)
Site totals	
Patients with colonization of the urine	110 (82.7)
Patients with colonization of the rectum	92 (69.2)
Patients with colonization of the grain	47 (35.3)
Patients with colonization of the throat	17 (12.8)

Tschudin-Sutter S, et al. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 2012



Bazal K, et al. *Intensive Care Med.* 2012
Leung W, et al. *J. Chrons Colitis.* 2012
Schoevaerdts D, et al. *J. Infect.* 2012

Lautenbach E, et al. *Infect. Ctr. Hosp. Epl.* 2012
Friedmann R, et al. *Infect. Ctr. Hosp. Epl.* 2012
Harris AD, et al. *Emerg. Infect. Dis.* 2007



METODER FOR ESBL SCREENING

- Screening metoder:
 - Dyrkning + resistenstesting
 - Krom-agar
 - Molekylære metoder
- Verifisering av ESBL



DYRKNING + RESISTENSTESTING

			MIC	Diskdiffusjon
ESBL _A *	Enterobacteriaceae	eller	Ceftazidime	> 4mg/L < 19mm
			Cefotaxime	> 2mg/L < 17mm
ESBL _M *	Enterobacteriaceae	eller	Ceftazidime	> 4mg/L < 19mm
			Cefotaxime	> 2mg/L < 17mm
		og	Cefoxitin	> 8mg/L < 19mm
ESBL _{CARBA}	Enterobacteriaceae		Meropenem	≥ 0.25mg/L ≤ 22mm
			Meropenem	> 8mg/L < 18mm
	<i>P. aeruginosa</i>		og Cefotaxime	> 8mg/L < 16mm
			og Piperacillin-tazobactam	> 16mg/L < 19mm
	<i>Acinetobacter</i> spp.		Meropenem	> 8mg/L < 15mm

*AFA/NordicAST: Med støtte i nordiske studier er slike isolater sjeldne og den smittevernmessige relevansen vurderes som lav.



Krom-agar

- ChromID ESBL (BioMerieux)
 - Brilliance ESBL (Oxoid)
 - CHROMagar ESBL (Chromagar/SmithMed)
- ESBL_A + ESBL_{CARBA}
- ChromID CARBA (BioMerieux)
 - Brilliance CRE (Oxoid)
 - CHROMagar KPC (Chromagar/SmithMed)
 - [Supercarba (Nordmann/Poirel)]*
- ESBL_{CARBA}

* Ikke kommersielt tilgjengelig. Ikke kromogen.



EVALUERING AV KROM-AGAR

	ESBL _A		ESBL _{CARBA}	
	Sensitivitet	Spesifisitet	Sensitivitet	Spesifisitet
ChromID ESBL	88% - 97.3 98.5%*	90.4%-95.7% 44.3%*	87.7%-96%	19%-96%
Brilliance ESBL	94.9%	95.7%		
CHROMagar ESBL	100%	93.3%	77%	100%
ChromID CARBA			91%-92.4%	89%-96.9%
Brilliance CRE			78%	66%
CHROMagar KPC			40.3%-84.9%	85.5%-88.7%
Supercarba			95.6%	82.2%

* Enterobacteriaceae med kromosomal β-laktamase: *Enterobacter* spp., *Serratia* spp., *Providencia* spp., *C. freundii*, *M. morganii*, *H. ahei*.

Sensitivitet/spesifisitet avhengig av: stammemateriale (speces, β-laktamase), referansemetode (dyrkning, PCR etc), prøvemateriale (renkultur/klinsk materiale), inokulum etc.

Reglier-Poupet H. et al. J. Med. Microbiol. 2008
 Glupczynski Y. et al. J. Clin. Microbiol. 2007
 Huang TD. et al. J. Clin. Microbiol. 2010
 Overdevest I. et al. J. Clin. Microbiol. 2011
 Saito R. et al. Lett. Appl. Microbiol. 2010

Wilkinson KM. et al. J. Clin. Microbiol. 2012
 Nordmann P. et al. J. Clin. Microbiol. 2012
 Adhir A. et al. J. Clin. Microbiol. 2011
 Vriani G. et al. J. Clin. Microbiol. 2012
 Singh K. et al. J. Clin. Microbiol. 2012



BEGRENSNINGER/UTFORDRINGER

- Isolater med ESBL_M
- Isolater med hyperproduksjon av kromosomal AmpC
 - *Klebsiella oxytoca* K1
- Ikke-ESBL_{CARBA}-produserende isolater med kromosomal/plasmid-mediert AmpC + impermeabilitet/effluks
- Deteksjon av ESBL_{CARBA} i prøver med mye ESBL_A
- *Pseudomonas/Acinetobacter*
- Differensiering av species
 - chromID ESBL: fargeløse *E. coli*
 - Brilliance ESBL: variabel farge *E. coli*
 - CHROMagar ESBL: differensiering *Enterococcus* spp. (turkis) vs. *Klebsiella* spp. (metallisk blå)



PROBLEM: OXA-48 VARIANTER (ESBL_{CARBA-D})

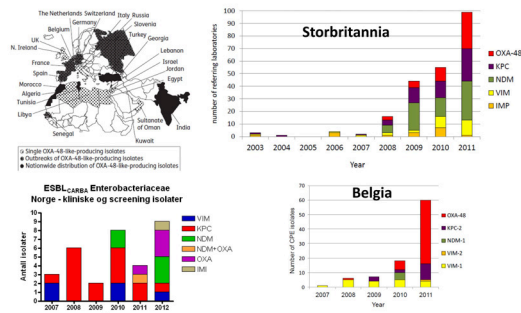
Aktivitetsspektrum OXA-48 varianter (OXA-48, OXA-181, OXA-162, OXA-163, OXA-204, OXA-232)		
β-laktamgruppe	Eksempel	OXA-48 varianter
Smalspektrerte penicilliner	Penicillin G, Penicillin V	✓
Bredspektrerte penicilliner	Ampicillin, Piperacillin	✓
1. gen. cefalosporiner	Cefalotin, Cefalexin	(✓)
2. gen. cefalosporiner	Cefuroxime, Cefoxitin	-
3. gen. cefalosporiner	Cefotaxime, Ceftazidime	-
4. gen. cefalosporiner	Cefepime, Cefpirome	-
Monobaktamer	Aztreonam	-
Karbaпенemer	Meropenem, Imipenem, Ertapenem	✓

☐ *E. coli/K. pneumoniae* m/OXA-48:

- Detekteres ikke/dårlig med krom-agar skåler (høyt inokulum nødvendig)
- Detekteres med supercarba-medium

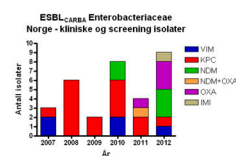


OXA-48 GLOBALT



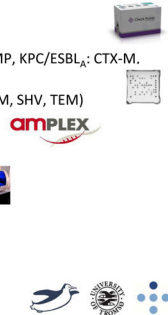
MOLEKYLÆRE METODER FOR DIREKTE SCREENING

- Utfordring:
 - ESBL_A: *bla*_{CTX-M}, *bla*_{SHV}, *bla*_{TEM} etc..
 - ESBL_{CARBA}: *bla*_{NDM-1}→7, *bla*_{VIM-1}→37, *bla*_{IMP-1}→39, *bla*_{OXA-48-like}, *bla*_{KPC-2}→13, *bla*_{SPM-1}, *bla*_{GIM-1}, *bla*_{IMI} etc.....

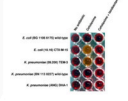


KOMMERSIELLE TESTER

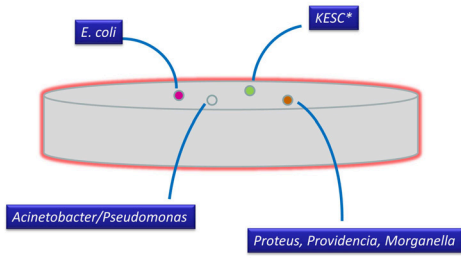
- Check-Points:
 - Real-time PCR (ESBL_{CARBA}: NDM, OXA, VIM, IMP, KPC/ESBL_A: CTX-M, SHV, TEM)
 - Microarray (NDM, OXA, VIM, IMP, KPC/CTX-M, SHV, TEM)
- Amplex/hyplex:
 - PCR → ELISA (NDM, VIM, IMP, KPC, OXA-48)
- BD Max:
 - Fullautomatisert (NDM, KPC, OXA)
- BioMerieux:
 - NucliSENS EasyQ KPC (KPC)



"IN-HOUSE" TESTER



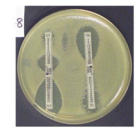
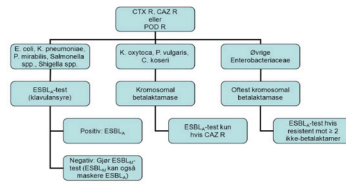
VERIFISERING ESBL_A/ESBL_M/ESBL_{CARBA}



* KESC: Klebsiella, Enterobacter, Serratia, Citrobacter

ESBL_A

ALGORITME FOR PÅVISNING AV KLASSISK ESBL (ESBL_A)

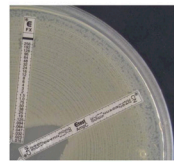
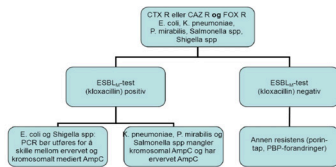


Ved ESBL_A og ESBL_M sammen vil kun i for enkelte isolater oppfatte. Med dette i tankene skulle vi ikke isolere spesifikke og den anbefalte minimums resistens verdien som kan leses i tabell 2. For andre vil ESBL_A og ESBL_M for enkelte isolater oppfatte som isolater som isolater av ESBL_A og ESBL_M for ESBL_A og ESBL_M.

Problem: ESBL_A + ESBL_M (AmpC)
→ cefepime + cefepime-klavulansyre

ESBL_M

ALGORITME FOR PÅVISNING AV ERVERVET AmpC (ESBL_M)



Ved ESBL_M og ESBL_A sammen vil kun i for enkelte isolater oppfatte. Med dette i tankene skulle vi ikke isolere spesifikke og den anbefalte minimums resistens verdien som kan leses i tabell 2. For andre vil ESBL_M og ESBL_A for enkelte isolater oppfatte som isolater som isolater av ESBL_M og ESBL_A for ESBL_M og ESBL_A.

ESBL_{CARBA}

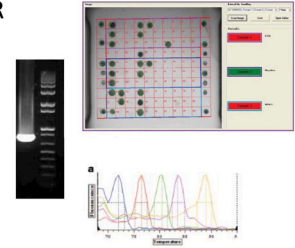
Enterobacteriaceae • Isolater med nedsatt følsomhet for meropenem, definert som meropenem MIC ≥ 0.25 mg/L	Pseudomonas aeruginosa • Isolater med resistens mot meropenem, ceftazidim OG piperacillin-tazobactam	Acinetobacter spp. • Isolater med resistens mot meropenem
---	--	---

- Enterobacteriaceae: meropenem disk diffusjon: ≤ 22mm
- Acinetobacter spp.: meropenem disk diffusjon: ≤ 15mm

ESBL_{CARBA}

MOLEKYLÆRE METODER ESBL_{CARBA}

- PCR/Real-time PCR
- Array-teknologi
- Utfordring:
 - # ESBL_{CARBA}
 - Nye β-laktamaser

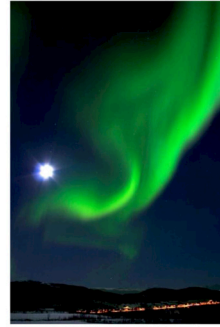


OPPSUMMERING

- Forekomst ESBL økende globalt
- Hvem skal screenes?
 - Sykehusopphold utlandet nok?
- Prøvemateriale?
 - Fæces tilstrekkelig?
- Metode?
 - Hva ønsker man å finne? ESBL_A? ESBL_M? ESBL_{CARBA}?
 - Species?



TAKK FOR OPPMERKSOMHETEN!



Utgitt av Nasjonalt folkehelseinstitutt
Divisjon for smittevern
Februar 2012

Rapporten kan lastes ned som pdf:
www.fhi.no/publikasjoner

ISSN: 0804-8444
ISBN: 978-82-8082-612-1 trykt utgave
ISBN: 978-82-8082-613-8 elektronisk utgave
Opplag: 80