

DANRES: DSKM-resistensovervågningsmøde, KMA, Skejby Universitetshospital, 22.11.2007

Mødeleder: *Jens K. Møller*

Referent: *Ulrich Stab Jensen*

Deltagere: **Aalborg;** *Henrik C. Schönheyder. Rigshospitalet; Anna Marie Aastrup. Hvidovre; Hans Fjeldsøe-Nielsen. Esbjerg; Esad Dljajic. Skejby; Jens K. Møller, Kurt Fursted. Hillerød; Dennis S. Hansen. Odense; Ulrik Justesen. Næstved/Nykøbing F; Ole Heltberg. Herning; Helga Schumacher, Ingrid Astrup, Henriette Kjær Lillelund Hansen. Viborg; Marianne Krogh Thomsen. SSI; Anette M. Hammerum, Stefan S. Olsen, Ulrich S. Jensen. Robert Skov, Niels Frimodt-Møller, Kåre Mølbak.*

Aftalt på mødet:

- **Næste møde:** tirsdag den 11. marts 2008 kl. 13 - 17, AAS, SSI.
- Liste over hospitaler der betjenes af hver KMA bedes sendt til SSY@ssi.dk inden d. 9. december
- **DANMAP-rapport:** 2007 data indsamles 1. kv. 2008 og skal inkludere resistensdata for *Haemophilus influenzae*. Fortsætter med nationale resistensgrafer og lokale i appendix.
- **EARSS:** 2007 data indsamles 1. kv. 2008 med alle EARSS bakterier inkl. *P. aeruginosa*.
- **DANMAP & EARSS data** kan næste år indsendes i én samlet fil eller separat. Jens K. Møller undersøger tekniske problemer for MADS-brugere.
- **Henrik C. Schönheyder** har tilbudt at assistere Steen Ethelberg (set@ssi.dk) med at validere indrapporteringen af rejseanamnese.
- **DANRES** enig om at der sendes brev ud til SST om multiresistensproblematik i Danmark inden jul - Niels Frimodt-Møller laver skitse.
- **DANRES-M** gruppen mødes og afrapporterer.
- **Nordisk Workshop** om resistensbestemmelse (RAF-M workshop afholdes den 5.-6. maj i Gøteborg).
- **EU/Europæisk antibiotika-dag** afholdes den 18. november 2008.

1. Status for EARSS (*Stefan Schytte Olsen, Appendiks 1*)

EARSS questionnaire blev besvaret af 8 af 15 KMA'er.

Liste over hospitaler der betjenes af hver KMA bedes sendt til SSY@ssi.dk. Sendes inden d. 9. december 2007.

Mål for 2008: At Danmark kan rapportere data fra endnu flere KMA'er. *P. aeruginosa* medtages i dataindsamlingen og rapporteringen.

Rapporten er udkommet på nettet. www.rivm.nl/earss/monitoring_reports/

Punktet IBIS-database er et værktøj/forum til at dele information mellem de deltagende laboratorier (punkt til næste møde).

Diplomer fra EARSS blev udleveret til KMA'erne.

2. Status for DANMAP rapport (*Ulrich Stab Jensen, Appendiks 2*)

a) Data fra DANMAP 2006 rapporten:

Igen i år fandtes en stigning i antibiotikaforbrug generelt. Der er inter"regionale" forskelle på forbruget inden for de forskellige landsdele.

Data til årets rapport blev modtaget fra 14 ud af 15 KMA'er og retrospektive data fra 12/15.

DANMAP redaktionen modtager stadig gerne retrospektive data fra de sidste.

b) Fremtidig rapportering af data efter regionsdannelsen:

I løbet af 2008 bliver der ændret på optageområderne for Ålborg (og resten af landet). Det vil sige, at 2007 data stadig følger de gamle amtsgrænser. Det ønskes, at der fortsættes med nationale resistensgrafer og lokale resistensgrafer skal vedblive i 3 Appendiks.

c) Kan de elektroniske data til EARSS også bruges til DANMAP?

Formaterne for indberetning til DANMAP og EARSS er i dag forskellige: til DANMAP indsendes aggregerede data (dvs. tabeller) og til EARSS patient-relaterede data (anonymiserede) i 'fil' format (fx txt eller Excel).

Der er et stort overløb for de to datasæt. For de afdelinger der ønsker det, kan EARSS formatet anvendes til DANMAP data også - man kan også vælge at fortsætte som hidtil (dette vil fremgå af invitationsbrevet der udsendes til dataindsamling til DANMAP 2007). Jens K. Møller vil se på de tekniske problemer, der kan opstå for MADS-brugere.

3. Kan vi lette indberetningen for tarminfektioner? (*Kåre Mølbak, Appendiks 3*)

Udlandsrejse skal i følge bekendtgørelsen om indberetningspligtige sygdomme indberettes hvis muligt.

www.mave-tarm.dk viser indberetningerne og opdateres ugentligt. Indberetningen er manuel og forbundet med visse begrænsninger: manglende oplysning om udlandsrejse, manglende rettidighed, manglende ydernummer.

Data om udlandsrejse er vigtige mhp. valg af empirisk behandling, udredning, smittekilde-regnskab i Annual report of zoonosis og "Jord-til-Bord" i DANMAP rapporterne.

Familieministeriet ønsker bedre data om udlandsrejse mhp. handlingsplan for campylobacter. Det ville være til fordel for epidemiologisk afdeling på SSI at få en automatiseret løsning mhp. problemet med rettidighed og udenlandsrejse. Flere løsningsmuligheder blev fremlagt:

1) National mikrobiologisk bank (a la pilot-projekt WWWsync i samarbejde med MEDCOM) (bygget på patobanken).

- 2) Løsning på udlandsrejsens betydning: "Formodes patienten smittet i udlandet". Angive faste felter på rekvisitionssedlen.
- 3) Elektronisk indberetning (pushmetode, kopisvar via EDIFACT til SSI), kortsigtet løsning.
- 4) Batch kørsel/udtræk for 2007 data mhp. at sikre rejsedata. Skal køre fremover.
- 5) Stikprøve kontakt til praktiserende læger for at indsamle manglende udlandsdata.

Fremlagte oplæg blev diskuteret. Der var generel opbakning til en automatiseret løsning, der kan sende begge veje. Jens K. Møller påpegede at der kan være en juridisk problemstilling omkring "deling af personhenførbare data". Det vil blive undersøgt om man kan "kopiere" den model patobanken anvender, www.patobank.dk.

Dennis S. Hansen påpegede, at ansøgning for region Hovedstaden om oprettelse af en bank a la pilot-projekt WWWsync allerede er indsendt.

En vigtig pointe var, at det skal være muligt at skelne mellem 'ikke rejse' og 'rejse ukendt' i en evt. elektronisk indberetning.

Henrik C Shønheyder indvilgede i at lave opgørelse for Aalborg mhp. rejseaktivitet i samarbejde med Steen Ethelberg (set@ssi.dk).

4. ESBL-producerende *Enterobacteriaceae*

a) Alternativ ESBL screeningsmetode - erfaringer fra Århus (Kurt Fursted, Appendiks 4)

Kurt Fursted fortalte om Skejbs erfaringer med screening af urinprøver. Anvender Oxoid 9 cm Isores uden blod - 8 disks. Amoxicillin-clavulansyre indgår, hvorved der ved ESBL kan laves diskapproximation med synergi effekt og dermed opnås en "konfirmation" i mange tilfælde. Screening med cefpodoxim er foretaget siden 2006. ESBL påvises ved cef<24cm + positiv diskapproximation. Såfremt resultatet ikke er entydigt foretages sekundær test med dobbeltdisk, ny diskapproximation eller E-Test.

Resultater: 3,4% cefuroxim resistente. Heraf var 61% ESBL, 39% non-ESBL).

81,5% af alle ESBL'er kan aflæses i en arbejdsgang pga. ovennævnte design.

Har fundet ESBL ved diskapproximations metoden, som ikke kunne findes ved dobbeltdisk-metoden.

b) Status af ESBL-prævalens undersøgelsen (Dennis S. Hansen, Appendiks 5)

Dennis S. Hansen fortalte om foreløbige resultater af den netop gennemførte prævalens undersøgelse. Der var store forskelle i antallet af blod- og urindyrkninger fra de forskellige KMA'er, som ventet.

Der blev fundet mellem 1-7 ESBL-positive isolater i bloddyrkninger pr. KMA.

Landsgennemsnittet af ESBL-positive *E.coli* i blod lå på 4-5%. Der var stor forskel på de enkelte KMA'er.

Landsgennemsnittet af ESBL-positive *E.coli* i praksisurin lå på 1-2%, og for *Klebsiella pneumoniae* lidt højere.

Landsgennemsnittet af ESBL-positive *E.coli* i hospitalsurin lå på 2-3%, og for *Klebsiella pneumoniae* lidt højere (5-6%).

Den PPV af Cefpodoxim-screeningstest var summeret 50-60%.

ESBL data skal ud hurtigt. Hvordan? Dennis laver oplæg til udgivelse.

c) Skal ESBL indberettes i fremtiden?

Debat omkring resultatet af prævalensundersøgelsen og fremtidig strategi.

Der blev diskuteret: Om ESBL er et hygiejneproblem? Om isolation er nødvendigt?

Odense (og Skejby) har ikke kunnet konstatere sammenhæng af deres ESBL fund, og derved ikke udbrud. Derfor foretager de individuel patientvurdering (inkontinens, katetre osv.) mht. isolation og screening af medpatienter.

Hillerød har haft udbrud (*Klebsiella pneumoniae* CTX-M-15). Har konstateret 35 tilfælde hvoraf 22 var koncentreret omkring 3 afdelingen. Derfor isolerer de patienterne, sætter mærkat i journalen, og stuekontakter screenes.

Niels Frimodt-Møller (og Kåre Mølbak) påpegede at MRSA, ESBL og *Clostridium difficile* er drevet af mere bredspektret antibiotika-behandling (cephalosporiner og quinoloner) og orienterede om, at Sverige har indført en handlingsplan mod ESBL.

Robert Skov sammenlignede de nye ESBL-stammer med MRSA, og mente at det vi fandt nu er en forløber for en ESBL-epidemi.

Niels Frimodt-Møller rejste forslag om DSKM/DANRES møde mht. hvad der skal gøres på ESBL området (isolation af patienterne, ændring af antibiotika forbruget, screening af patienter, hygiejniske tiltag). Skal der nedsættes officiel gruppe til udarbejdning af handlingsplan? Kåre Mølbak foreslog, at der rettedes henvendelse til sundhedsstyrelsen.

DANRES-medlemmer enedes om, at der sendes brev til Sundhedstyrelsen om multiresistensproblematik i Danmark - Niels Frimodt-Møller laver skitse inden jul 2007.

5. Orientering fra DANRES-M (Robert Skov, Appendiks 6)

Nye EUCAST breakpoints for cephalosporiner - Forslag til nye EUCAST breakpoints for cephalosporiner, hvilke konsekvenser har dette?

Breakpoint for cefuroxim er uændret 8/8, men med en tilføjelse om at det kun gælder for infektioner udgået fra urinveje forårsaget af *E. coli* og *K. pneumoniae*.

RAF-gruppen har udfærdiget et konsensusdokument - heraf fremgår det at man ikke længere vil anbefale brug af cefuroxime medmindre ovennævnte er opfyldt – da man ikke kan vide det ved behandlingsstart betyder det i praksis at man vil forlade brugen af cefuroxime som empirisk 1. håndmiddel. Beslutningen fra RAFs side (og EUCSÅST) er udelukkende baseret på farmakodynamiske/farmakokinetiske overvejelser. DanresM har derfor bedt Henrik Schønheyder se på data i bakteriemidatabasen på KMA Aalborg for at se om der er kliniske data der støtter dette synspunkt – se nedenfor .

SRGA disk-breakpoints forbliver uændret. EUCAST breakpoints er MIC breakpoints.

Henrik Schønheyder fremlagde en opgørelse af prognosen for monomikrobiel Gram-negativ bakteriemæmi hos patienter sat i dækkende empirisk behandling med enten cefuroxim, ampicillin, mecillinam eller ciprofloxacin. Udgangspunktet var en kohorte omfattende 2.236 tilfælde af bakteriemæmi i Nordjylland i 10-årsperioden 1996-2005. Vanlig dosis af cefuroxim har i perioden været 1½ g x 3 (eller 750 mg x 4).

Der var en tendens til højere 30-dages dødelighed for patienter behandlet med cefuroxim. Tendensen er rapporteret tidligere, dog udelukkende for cefuroxim sammenlignet med mecillinam (SJID 1997; 29(6): 601-6). Forskellige stratifikationer og restriktioner bekræftede ten-

densen. Følgende data gælder patienter med urinvejsfokus, som ikke fik aminoglykosid behandling. Der er stratificeret efter infektionens oprindelse:

COMM. ACQ.	30-DAGES CASE FATALITY				
	J	N	Total	%	95% CI
AMPICILLIN	3	91	94	3,2	0,6-9,0
CEFUROXIM	8	73	81	9,9	4,3-18,5
CIPROFLOXACIN	0	7	7	0,0	-
MECILLINAM	5	71	76	6,6	2,2-14,7
	15	239	254	5,9	3,3-9,6

NOSOKOMIEL					
AMPICILLIN	5	24	29	17,2	5,8-35,8
CEFUROXIM	8	41	49	16,3	7,3-29,7
CIPROFLOXACIN	1	9	10	10,0	0,3-44,5
MECILLINAM	3	24	27	11,1	2,4-29,2
	17	98	115	14,8	8,9-22,6

HEALTH-CARE ASSOCIATED					
AMPICILLIN	4	15	19	21,1	6,1-45,6
CEFUROXIM	9	26	35	25,7	12,5-43,3
CIPROFLOXACIN	0	2	2	0,0	-
MECILLINAM	3	26	29	10,3	2,2-27,4
	16	69	85	18,8	11,2-28,8

95% eksakte sikkerhedsgrænser er beregnet med PEPI, version 3.00. USD, Inc. Stone Mountain GA, USA.

Resultaterne bør betragtes som præliminære, men det bør tages i betragtning at forskellene er statistisk signifikante, såfremt patienter i aminoglykosidbehandling ikke ekskluderes (se også JAC 2007; 60(5): 1115-23). Alt i alt antyder resultaterne, at cefuroxim udgør en dårligere dækkende behandling end ampicillin og mecillinam, specielt når denne er suppleret med aminoglykosid. **(punkt til næste DANRES møde)**

Eucasts ændrede breakpoints kan ses i appendiks 6.

Tilbagerapportering af QC stammeudsendelse - resultater kan ses i appendiks 6.

6. "Forekomst af fluorokinolon resistens hos pneumokokker" (Henrik Schönheyder, Appendiks 7)

Formålet var: at klarlægge pneumokokkers resistensforhold over for fluorkinoloner, at vurdere om der er resistens-udvikling i gang og at opnå erfaring med en metode til screening for fluorokinolon resistens. Metode fremgår af appendiks 7.

Fandt alle 234 isolater følsomme. Fandt god overensstemmelse mellem disk zonestørrelse og MIC. Fandt en vis heterogenicitet. Mindst følsomme stammer har MIC 0,25 µg/mL (serotype 3).

Kan gyrA mutanter være blevet overset? Moxifloxacin rammer gyrA. Norfloxacin rammer parC.

7. Eventuelt

Næste møde tirsdag den 11. marts 2008 på SSI.

Ulrich Stab Jensen orienterer om EU antibiotikadag den 18/11 2008.

Nordisk Workshop om resistensbestemmelse afholdes i Gøteborg den 5.-6. maj 2008.