

8. juli 2016

Sundhedsstyrelsen  
Islands Brygge 67  
2300 København S

## **Indstilling vedr. håndtering af carbapenemase-producerende bakterier i Danmark.**

Dansk Selskab for Klinisk Mikrobiologi ønsker med denne henvendelse at gøre opmærksom på de stigende danske udfordringer med multiresistente bakterier, herunder særligt de carbapenem-resistente enterobakterier.

Spredningen af multiresistente bakterier udgør en alvorlig trussel mod den globale sundhed. Særligt er vi bekymrede for den stigende forekomst af resistens over for carbapenemer, da der overfor disse bakterier ofte kun resterer meget begrænsede behandlingsmuligheder. Carbapenem-resistens hos enterobakterier skyldes oftest erhvervelse af carbapenemaser, som er enzymer, der nedbryder alle betalaktam-antibiotika, dvs. alle penicilliner, cefalosporiner og carbapenemer. Disse carbapenemase-producerende bakterier ses efterhånden hyppigt i det sydlige Europa samt i store dele af den øvrige verden, og i Danmark ser vi nu en eksponentielt stigende forekomst.

Dansk Selskab for Klinisk Mikrobiologi har behandlet problemstillingen i et udvalg med bred national repræsentation, herunder fra de regionale Klinisk Mikrobiologiske afdelinger, SSI og Dansk Selskab for Hygiejnesygeplejersker. Udvalget har udarbejdet forslag til håndtering af problemstillingen.

Idet vi mener, at Danmark står overfor en alvorlig trussel mod befolkningens sundhed, indstiller vi, at der hurtigst muligt implementeres en systematisk og koordineret national strategi for at hindre en yderligere markant stigning. Indsatsen bør stå på tre ben:

- 1) Viden: Forekomsten bør systematisk overvåges og analyseres i relation til potentielle risikofaktorer.
- 2) Håndtering: Der bør i sundhedssystemet implementeres en national infektionshygiejnisk strategi for opsporing og håndtering af carbapenemase-producerende bakterier.
- 3) Forebyggelse: For ikke unødigt at gøde miljøet for de multiresistente bakterier, der uvægerligt kommer ind i landet, bør der implementeres en samlet national strategi for nedbringelse af det stigende antibiotikaforbrug.

Problemstillingen beskrives nærmere i udvalgets tilbagemelding på de følgende sider.

Med venlig hilsen

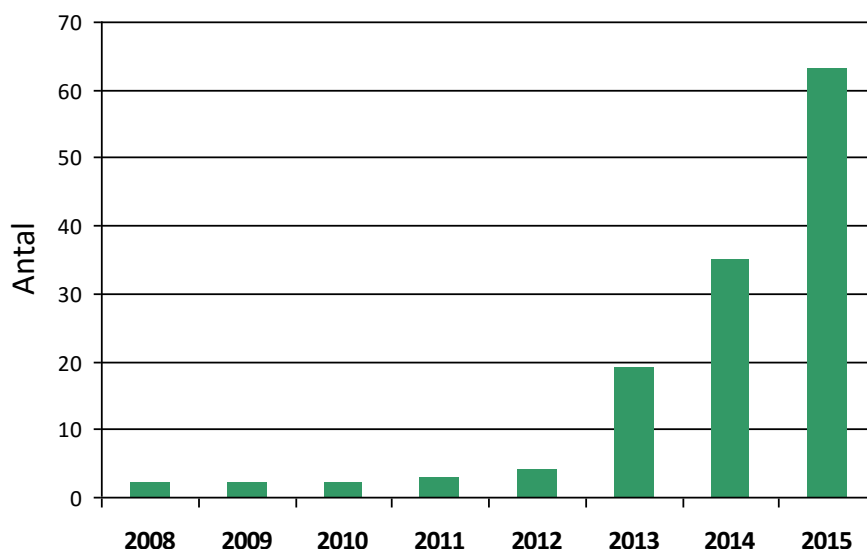
Svend Ellermann-Eriksen  
Formand for DSKM

## Carbapenemase-producerende bakterier i Danmark

Spredningen af multiresistente bakterier udgør en stadigt voksende trussel mod den globale sundhed. Især giver stigningen i resistens over for carbapenemer (meropenem, imipenem og ertapenem) anledning til bekymring, da der i disse tilfælde ofte kun er meget begrænsede behandlingsmuligheder tilbage. Carbapenem-resistens hos enterobakterier (som *E. coli* og *K. pneumoniae*) skyldes i vid udstrækning erhvervelse af carbapenemaser; enzymer, der kan nedbryde alle betalaktam antibiotika, dvs. alle penicilliner, cefalosporiner og carbapenemer.

I Danmark har forekomsten af carbapenem-resistens hidtil været lav, men de sidste år er der set en epidemisk stigning af carbapenemase-producerende enterobakterier (CPE). I Danmark blev CPE først påvist i 2008. Før 2013 var forekomsten af CPE lav (< 5 fund pr år), men herefter er forekomsten steget markant til 63 fund i 2015 (fig.1).

**Fig. 1. CPE forekomst i Danmark 2008-2015**



Mere end et isolat per patient blev inkluderet, hvis de tilhørte forskellige species og/eller havde forskellige carbapenemaser

Syv sygehusrelaterede udbrud med CPE er konstateret i Danmark i perioden 2012 til 2015, og 25 patienter er smittet ved disse udbrud. Det største udbrud er set i Region Nordjylland involverende 13 patienter. Udbruddet startede i 2012 og pågår stadig i 2016 (Hammerum et al. submitted). På Sjælland er der set et udbrud involverende 5 patienter. Hertil kommer, at et ukendt antal patienter på Sjælland sandsynligvis er smittet ved plasmidspredning af OXA-48 carbapenemaser.

En detaljeret gennemgang af den danske CPE epidemiologi findes i bilag 1, som er et manuskript til en statusartikel indsendt til Ugeskrift for Læger.

## **Behandling**

Carbapenemase-producerende *Enterobacteriaceae* bærer ofte resistensmekanismer mod andre antibiotika-klasser, hvilket efterlader meget få, eller i værste fald ingen, behandlingsmuligheder. Alvorlige infektioner med CPE er associeret med høj dødelighed på 40-50 % (1-3). For at optimere antibiotikabehandlingen af infektioner med CPE og dermed minimere dødeligheden i Danmark, har DanresM under Dansk Selskab for Klinisk Mikrobiologi for nylig publiceret en behandlingsvejledning for infektioner med CPE (bilag 2).

## **CPO-udvalgets anbefalinger for tiltag**

Erfaringer fra bl.a. Grækenland og Israel har vist at spredning af CPE kan ske hurtigt og blive en alvorlig trussel mod sundhedssystemet, men selv i lande med høj forekomst af CPE er det vist at det er muligt at vende udviklingen (4). Dette kræver dog omfattende tiltag, og det er derfor hensigtsmæssigt at gribe ind, inden problemets omfang bliver for stort.

På baggrund af den stigende forekomst af carbapenemaser i Danmark nedsatte Dansk Selskab for Klinisk Mikrobiologi i 2015 Udvalget for Carbapenemase-producerende Organismer (CPO udvalget). Udvalget har til formål at komme med faglige anbefalinger, der beskriver nødvendige tiltag, dels for at kunne følge udviklingen og dels for at holde forekomsten på et fortsat lavt niveau i Danmark. Efter gennemgang af internationale guidelines og publikationer anbefaler udvalget at en systematisk og koordineret overvågning implementeres på nationalt plan med henblik på indsamling af information om sygehusrelaterede udbrud samt vurdering af de infektionshygiejniske foranstaltninger. Udvalget anbefaler implementering af aktive screeningsstrategier i Danmark i henhold til tabel 1. Patienter, der er i risiko for at være koloniserede med carbapenemaser, bør identificeres ved indlæggelse og screenes samt evt. isoleres frem til screeningsresultatet foreligger. Koloniserede patienter bør være isoleret under indlæggelse for at undgå spredning i hospitalsmiljøet. Yderligere infektionshygiejniske anbefalinger fra udvalget fremgår af bilag 3.

**Tabel 1: Podning for CPO og isolation ved indlæggelse**

Podning for CPO og isolation ved indlæggelse						
Risikosituation		Podning	Isolation	Aktion hvis CPO-prøver taget ved indlæggelsen er negative*		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Indlagt på hospital uden for Norden inden for 6 mdr</li> <li>• Indlagt på hospitalsafdeling i Norden med CPO-udbrud inden for 6 mdr</li> <li>• Ophold på asylcenter/i flygtningelejr inden for 6 mdr</li> </ul>	≤ 7 dage siden indlæggelse/ophold	+	+	Afisoler		
	> 7 dage siden indlæggelse/ophold	+	-			
Tidligere CPO positiv		CPO-fri**		Ingen screenings-podninger. Generelle hygiejniske retningslinjer følges.		
		Ikke CPO-fri	< 12 mdr. siden CPO-positiv prøve	+	+	Isolation opretholdes. CPO-undersøgelse gentages efter 1 uge. Hvis fortsat CPO-negativ, kontaktes IHE.
			> 12 mdr. siden CPO-positiv prøve	+	-	Kontakt IHE mhp at afklare om patienten er CPO fri.

\*) Negative svar på prøver taget under antibiotisk behandling tolkes med forbehold

\*\*) CPO-fri: Der foreligger tre sæt negative undersøgelser for CPO med mindst 1 uges mellemrum tidligst et år efter seneste positive prøve.

## Laboratorieundersøgelser

Hovedparten af CPE koloniserede er asymptomatiske bærere af bakterien i tarmen, og behandling af CPE bærertilstanden er endnu ikke mulig. Bærertilstanden påvises sædvanligvis ved dyrkning af fæces eller rektalpodning, men hos nogle patientgrupper kan det være nødvendigt også at dyrke fra

urin, sår og luftveje for at afklare bærerstatus. Mikrobiologisk påvisning af CPE kan være vanskelig, og det er vigtigt at styrke de nødvendige kompetencer på landets mikrobiologiske laboratorier for at sikre hurtig og pålidelig detektion.

I det nedenstående er CPO udvalgets anbefalinger for screeningsundersøgelser for CPO anført. CPO udvalget henviser i øvrigt til DanresMs protokol for laboratorieopvisning af CPO (bilag 4).

## **Screeningsundersøgelser**

**Prøvetagning:** Ved undersøgelse for CPO bærertilstand tages rektalpodning, fæces eller evt. podning fra stomi. Desuden podes fra sår og fremmedlegemer og ved KAD-brugere undersøges urin. Ved intuberede patienter undersøges luftvejssekret. Ved kendt CPO bærertilstand undersøges prøver fra tidligere positive lokaliseringer, hvis muligt.

**Metode:** Det anbefales, at der anvendes opformeringsbouillon ved undersøgelse af rektalpodning/fæces. Andre prøver udsås direkte uden opformering.

## **Reduktion af antibiotikaforbruget**

I tillæg til ovennævnte viser talrige studier, at der er sammenhæng mellem højt antibiotikaforbrug og stigning i forekomsten af resistente bakterier (5;6). Stigning i forekomsten af carbapenem-resistente enterobakterier er blevet associeret med et højt forbrug af både carbapenemer, cefalosporiner, kinoloner og bredspektrede penicilliner (7-10). Derfor anbefales det ikke blot at reducere forbruget af en enkelt klasse af antibiotika, men derimod at reducere det totale antibiotikaforbrug for at forebygge stigning i forekomsten af CPE.

## **Konklusion**

Den markante stigning i forekomsten af carbapenemase-producerende bakterier i Danmark giver anledning til bekymring og understreger nødvendigheden af en systematisk og koordineret national strategi for at hindre yderligere stigning. Allokering af ressourcer til en systematisk overvågning af CPE, implementering af nationale infektionshygiejniske retningslinjer samt en samlet national indsats for at nedbringe det stigende antibiotikaforbrug er nødvendigt for at bekæmpe spredningen af disse ekstremt multiresistente bakterier i Danmark.

## Bilag

Bilag 1: "Epidemisk Stigning i Forekomsten af Carbapenemase-producerende *Enterobacteriaceae* i Danmark", manuskript til statusartikel indsendt til Ugeskrift for Læger

Bilag 2: "Antibiotikabehandling af infektion med carbapenemase-producerende *Enterobacteriaceae* (CPE)" udarbejdet af Ulrik Stenz Justesen, Barbara Holzkecht, Pia Littauer, Jurgita Samulionienė, Dennis Schrøder Hansen og Mikala Wang.

Bilag 3: Anbefalinger vedrørende undersøgelse for CPO og isolation ved indlæggelse udarbejdet af Udvalget for Carbapenemase-producerende Organismer. Udvalgets medlemmer er Mikala Wang, Robert Leo Skov, Anette Hammerum, Dennis Schrøder Hansen, Anne Kjerulf, David Fuglsang-Damgaard, Claus Østergaard, Bent Røder, Anette Holm, Steen Lomborg, Mette Detlefsen.

Bilag 4: "Undersøgelse for Carbapenemase Producerende Organismer (CPO) bærertilstand - en metodevejledning" udarbejdet af Mikala Wang, Dennis Schrøder Hansen, Pia Littauer, Helga Schumacher, Anette Hammerum.

## Referencer

1. Tzouveleki LS, Markogiannakis A, Piperaki E et al. Treating infections caused by carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*. *Clin.Microbiol.Infect.* 2014 Sep;20(9):862-72.
2. Patel G, Huprikar S, Factor SH et al. Outcomes of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection and the impact of antimicrobial and adjunctive therapies. *Infect.Control Hosp.Epidemiol.* 2008 Dec;29(12):1099-106.
3. Ben-David D, Kordevani R, Keller N et al. Outcome of carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections. *Clin.Microbiol.Infect.* 2012 Jan;18(1):54-60.
4. Schwaber MJ, Lev B, Israeli A et al. Containment of a country-wide outbreak of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in Israeli hospitals via a nationally implemented intervention. *Clin.Infect.Dis.* 2011 Apr 1;52(7):848-55.
5. Baquero F, Negri MC, Morosini MI et al. Antibiotic-selective environments. *Clin.Infect.Dis.* 1998 Aug;27 Suppl 1:S5-11.:S5-11.
6. Bartlett JG. A call to arms: the imperative for antimicrobial stewardship. *Clin.Infect.Dis.* 2011 Aug;53 Suppl 1:S4-7. doi: 10.1093/cid/cir362.:S4-S7.
7. Patel G, Huprikar S, Factor SH et al. Outcomes of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection and the impact of antimicrobial and adjunctive therapies. *Infect.Control Hosp.Epidemiol.* 2008 Dec;29(12):1099-106.
8. Gharbi M, Moore LS, Gilchrist M et al. Forecasting carbapenem resistance from antimicrobial consumption surveillance: Lessons learnt from an OXA-48-producing *Klebsiella pneumoniae* outbreak in a West London renal unit. *Int.J.Antimicrob.Agents.* 2015 Aug;46(2):150-6.
9. Schechner V, Kotlovsky T, Kazma M et al. Asymptomatic rectal carriage of blaKPC producing carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*: who is prone to become clinically infected? *Clin.Microbiol.Infect.* 2013 May;19(5):451-6.
10. Papadimitriou-Olivgeris M, Marangos M, Fligou F et al. Risk factors for KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* enteric colonization upon ICU admission. *J.Antimicrob.Chemother.* 2012 Dec;67(12):2976-81.