

Meticillinresistent *Staphylococcus aureus*-infeksjon i en barselavdeling

Sammendrag

Bakgrunn. *Staphylococcus aureus* er en hyppig årsak til alvorlige infeksjoner. Meticillinresistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) er resistente for så å si alle typer betalaktamantibiotika og representerer derfor et stort infeksjonsmedisinsk problem.

Materiale og metode. Føde- og barselavdelingen ved Kvinneklinikken, Sykehuset Asker og Bærum, opplevde i april 2006 et utbrudd av meticillinresistente *S aureus*-infeksjon (MRSA) som rammet fire nyfødte. Smitteoppsporing ble igangsatt, både blant familiemedlemmer, andre pasienter og ansatte, og saneringsforsøk gjennomført.

Resultater. En ansatt ble identifisert som sannsynlig smittekilde. Undersøkelser knyttet til utbruddet avdekket i alt 13 personer smittet av samme MRSA-klon som var positiv for virulensfaktoren PVL. Ti av pasientene hadde MRSA-sykdom, med 21 måneder mellom første og siste påviste tilfelle. For fem av de 13 pasientene var mikroben fortsatt påvisbar etter første saneringsforsøk. For to pasienter, inkludert én nyfødt, har man ikke lyktes å sanere MRSA-bærerskapet, og for en tredje er det tilkommet ny abscess etter ett år.

Fortolkning. MRSA-screening av nærkontakter og gjennomføring av saneringsforsøk er ressurskrevende og fordrer en gjennomtenkt strategi, spesielt med tanke på små barn og deres familier. Kronisk bærerskap i en familie har betydelige konsekvenser. Klare og dekkende nasjonale retningslinjer for håndtering av MRSA i og utenfor sykehus etterlyses.

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Pål A. Jenum
pal.jenum@sabhf.no
Mette Walberg
Seksjon for medisinsk mikrobiologi
Laboratoriesenteret

Else Johanne Rønning
Medisinsk avdeling

Marit Kristoffersen
Kvinneklinikken

Sykehuset Asker og Bærum
1309 Rud

Staphylococcus aureus er den vanligste årsaken til abscesser og sår- og beininfeksjoner og er en hyppig årsak til sepsis (1). Meticillinresistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) er resistente for så å si alle typer betalaktamantibiotika (penicilliner, kefalosporiner, karbapenemer). Det betyr at det mest benyttede antistafylokokkmidlet, kloksacillin, ikke kan benyttes i behandlingen av infeksjoner forårsaket av denne mikroben. Alternative antibiotika må anvendes, men også mot flere av disse er resistens ikke uvanlig, for eksempel mot makrolider, klindamycin, trimetoprim-sulfa, kinoloner og fucidin (1). I slike situasjoner blir behandlingmulighetene små.

En stor del av den friske befolkningen er permanent eller periodisk bærer av gule stafylokokker i nese, hals og på hud; mikroben kan spres og gi sykdom hos personen selv eller hos nærkontakter (2, 3). Friske personer kan også være bærere av MRSA.

MRSA representerer et stort infeksjonsmedisinsk problem, særlig i helseinstitusjoner, men også generelt i befolkningen. Problemet er etter hvert betydelig i mange europeiske land og i verden for øvrig (4, 5). Kun i Skandinavia og i Nederland har forekomsten av slike infeksjoner vært beskjeden, og disse landene benytter store ressurser for å holde forekomsten på et lavest mulig nivå. Nasjonalt folkehelseinstitutt har utarbeidet retningslinjer for bekjempelse av MRSA (3). På tross av dette er forekomsten klart økende i Norge og også i de øvrige skandinaviske land.

Et utbrudd med MRSA ved barselavdelingen ved Sykehuset Asker og Bærum illustrerer en rekke viktige problemstillinger man står overfor, både i og utenfor sykehus, av infeksjonsmedisinsk, etisk og arbeidsmiljømessig karakter.

Utbruddet

Seksjon for medisinsk mikrobiologi, Sykehuset Asker og Bærum mottok våren 2006

via legevakten en poliklinisk pussprøve fra navle på et åtte dager gammelt barn født på sykehuset. Tre dager senere kom en pussprøve fra finger på et annet barn født samme dag ved samme sykehus, innsendt av lege i annen kommune. Fra begge prøvene ble MRSA-mikroben isolert. Det var overveidende sannsynlig at barna var smittet under oppholdet på sykehuset, og smitteoppsporing ble umiddelbart igangsatt blant alle ansatte ved føde- og barselavdelingene. I løpet av tre dager ble 110 personer screenet for MRSA med nesepensel. Kun fra én ansatt ble MRSA påvist. Denne personen som hadde vakt i tiden rundt de to fødslene, ble umiddelbart tatt ut av arbeidet også før resultatet av screeningdyrkingen forelå. Grunnen var at laboratoriet var kjent med at vedkommende tre måneder tidligere hadde fått påvist MRSA i puss fra abscess og som bærertilstand i nesen. Den ansatte ble den gang umiddelbart behandlet for sin infeksjon og bærertilstand og kontrollert med gjentatte prøver i henhold til nasjonale retningslinjer (3), alle med negativt resultat. Vedkommende var på denne tiden sykmeldt av annen årsak og derfor ikke i jobb ved sykehuset. Den ansatte kom tilbake i arbeid tre uker før de aktuelle fødslene.

Sykehuset besluttet å sende brev til samtlige mødre som fødte ved Sykehuset Asker og Bærum i tiden etter vedkommende kom tilbake i jobb, i alt cirka 300 kvinner. Brevet ga informasjon om MRSA og det aktuelle utbruddet. Mødrene ble oppfordret til å være særlig observante i forhold til mulige sårinfeksjoner og brystbetennelse, og snarlig oppsøke lege for bakteriologisk prøvetaking ved slike symptomer. Nøye hygiene, spesielt håndhygiene, ble poengtert. Det ble oppret-

Hovedbudskap

- MRSA-utbrudd kan utgå fra føde- og barselavdeling, og smitte til nyfødte skaper spesielle problemer for behandling og sanering
- Kolonisering hos spedbarn reiser spørsmål om restriksjoner i relasjon til obligatorisk kontakt med helsevesenet
- Virulensforhold reiser spørsmål rundt sanering siden infeksjon kan oppstå lenge etter smitte
- MRSA-veilederen må i revidert utgave ta høyde for disse spørsmålene

tet en kontakttelefon som kvinnene kunne ringe til ved eventuelle spørsmål, og det ble lagt til rette for poliklinisk prøvetaking ved sykehuset. I alt ble det, som følge av dette, mottatt cirka 160 prøver uten funn av MRSA. De øvrige mikrobiologiske laboratoriene i Oslo-området ble kontaktet. Ingen hadde nylig påvist, eller meldte senere om denne bakterien hos spedbarn eller nybakte mødre.

MRSA-isolatene fra den ansatte og de to barna, ble sendt for genetiske markøranalyser til referanselaboratoriet for MRSA ved St. Olavs Hospital, Trondheim, og til Akershus universitetssykehus (6). Analysene bekreftet at stammene var identiske: Panton-Valentine-leukocidin (PVL)-positive, SCC-mec IV, MLST type 8, og *spa* t068. Den ansattes tidligere isolat var *spa* t008 som er svært lik *spa* t068 (se diskusjon).

Tre uker etter de to fødsleene ble en kvinne innlagt i Kirurgisk avdeling ved Sykehuset Asker og Bærum med brystabscess som ble incidert. MRSA ble isolert fra puss. Kvinnen hadde født ved samme sykehus to uker tidligere. Barnet hennes hadde ingen infeksjon, men ble testet og funnet positiv for MRSA i nese, hals og perineum. Genanalyser bekreftet samme klon som tidligere funnet ved barselavdelingen.

Knappt fem måneder senere ble en mann innlagt i Kirurgisk avdeling med perianalabscess som ble incidert. MRSA ble påvist. Mannen hadde kort tid tidligere vært på ferie i utlandet med kone og tre barn. Under utlandsoppholdet var hans kone behandlet for mastitt, og eldste barn på seks år fikk påvist og ble behandlet for MRSA i infisert sår. Det viste seg at det yngste barnet var født på Sykehuset Asker og Bærum dagen før de to første barna med MRSA. Hele familien ble så testet, og alle fem var bærere av samme «barselklon» av MRSA.

Alle nære familiemedlemmer til de nyfødte barna som fikk påvist MRSA, ble undersøkt for bærerskap uten at ytterligere positive funn ble gjort.

Retrospektivt ble det i tillegg klarlagt at den ansattes to voksne barn begge hadde hatt abscess med påvist MRSA henholdsvis 11 og fire måneder før den ansatte første gang fikk påvist denne bakterien. Tidligere ektefelle fikk også påvist samme bakterie i abscess, men åtte måneder etter barselutbruddet, mens det yngste barnet, som vekslende har oppholdt seg hos mor og hos far, ikke har fått påvist MRSA. De påviste stammene var lik den ansattes første MRSA-isolat (*spa* t008).

Totalt har derfor 13 personer fått påvist MRSA knyttet til denne utbruddsklonen, og ti av disse har hatt sårinfeksjon eller abscess.

Alle med påvist MRSA-infeksjon eller -bærerskap ble fulgt opp med behandling og smittesanering og deretter kontrollert bakteriologisk i henhold til gitte retningslinjer (3). Kontrollene viste at for fem av de 13 personene som fikk påvist MRSA, kunne bakte-

rien påvises også etter gjennomført behandling/sanering, og ny omgang med sanering måtte gjennomføres. For tre av disse var kontrollene negative etter andre saneringsrunde, mens for to var MRSA-bærerskap fortsatt til stede. Ett av spedbarna hadde ved seks månederskontroll fortsatt denne mikroben i hals og perineum. For en av kvinnene som ble vurdert vellykket sanert, er det etter cirka åtte måneder igjen tilkommet hudabscess med MRSA.

Diskusjon

Dette er det første rapporterte tilfelle av MRSA-utbrudd i en barselavdeling i Norge. Problemet har imidlertid vært rapportert fra andre land (5, 7), og MRSA-spredning i barneintensivavdeling har også vært rapportert fra Norge (8). Kilden til smitte kan både være den fødende selv eller ansatte ved sykehusavdelingen (5, 9). Ved det aktuelle utbruddet ved Sykehuset Asker og Bærum ble en ansatt identifisert som sannsynlig smitekilde.

Den intime kontakten mellom mor og nyfødt barn gjennom amming, stell og kos skaper spesielt gode forutsetninger for smitte av MRSA. Barnet som naturlig står i sentrum for oppmerksomheten, vil ofte komme i nær kontakt også med mange andre blant familie og venner og derved kunne overføre bakterien til disse. Det aktuelle utbruddet viser med tydelighet at så skjedde. MRSA-utbruddsstammen ble påvist hos fire nyfødte og fem nære familiemedlemmer.

Utbruddet viser også at sykdom ikke alltid oppstår selv om smitte har funnet sted, og selv om den aktuelle MRSA-klon er PVL-positiv, det vil si har egenskaper som gjør at den lettere kan danne abscesser og alvorlige pneumonier (6, 10). Utbruddet viser også at det kan gå lang tid fra smitte blir introdusert i en familie til sykdom eventuelt oppstår og bærerskap avdekkes.

Undersøkelsen tillater ikke å trekke konklusjoner om hvordan den ansatte ble infisert. Riktignok hadde andre familiemedlemmer aktuell MRSA-infeksjon før vedkommende ble syk, men siden bærertilstand kan være til stede lenge før eventuelt sykdom bryter ut, er det ikke mulig å fastslå i ettertid hvem som brakte smitten inn i familien først, den ansatte selv, barna eller ektefellen.

Det er heller ikke fastslått hvor mange som faktisk er blitt smittet i utbruddet. Fire barn ble oppdaget, to av dem noen tid etter fødselen. Flere kan ha blitt kolonisert, men ikke søkt lege for bakteriologisk prøvetaking fordi det ikke oppsto sykdom hos dem eller i deres familie. Det personlige brevet som ble sendt til kvinnene som hadde født i det aktuelle tidsrommet, oppfordret til prøvetaking ved sykdom. Det ble ikke oppfordret til å ta prøver for å avdekke MRSA-bærerskap.

I Norge har vi i arbeidet med å bekjempe MRSA lagt oss på en oppspor-og-utryddningspolitikk (search-and-destroy) (3). Dette inne-

bærer blant annet at personer som ubeskyttet har vært eller er i nærkontakt med en pasient med MRSA, selv testes for bærerskap med neseprøve. Spesielt viktig er dette for ansatte i helsevesenet. Retningslinjene sier imidlertid ikke noe om hvilken grad av kontakt som kreves eller hvor langt tilbake i tid man skal gå for å utløse testing etter disse retningslinjene.

Mikrobiologisk diagnostikk

Diagnostikk av infeksjoner forårsaket av MRSA innebærer at puss dyrkes, *S aureus* isoleres, identifiseres og avdekkes som resistent for meticillin, noe som igjen betyr at ingen betalaktamantibiotika er virksomme (penicilliner og kefalosporiner). Denne diagnostikken er meget sensitiv og spesifikk. Definitiv bekreftelse av MRSA baseres på påvisning av spesifikke gener for *S aureus* og meticillinresistens.

Screening og kontroll av MRSA-bærerskap kan utføres på ulike måter. Prøvene tas fra områder hvor *S aureus* anses som en del av normalfloraen (nese, hals, perineumhud). Ved Sykehuset Asker og Bærum er det fra 2006 benyttet utsæd på kromogenagar (MRSA-ID, BioMerieux) hvor kun meticillinresistente bakterier vokser, og hvor *S aureus* fremtrer med grønne kolonier (11). Metoden er enkel, lite ressurskrevende og gir svar i løpet av 1–2 døgn. Sensitiviteten er i ulike studier angitt til 76–99% (11, 12). Det betyr at kontrollen etter MRSA-sanering kan gi negativt svar selv om MRSA fortsatt er til stede i lavt antall.

Klonalitätsanalyse av MRSA utføres med ulike genmolekylære metoder. Utbruddsstammen ved barselavdelingen, Sykehuset Asker og Bærum, tilhørte MLS type (multi-locus sequence typing) 8, SCC *mec* IV og *spa* t068 og var PVL-positiv (6). MRSA-stammen isolert fra den ansatte tre måneder før utbruddet var tilnærmet identisk, men avvok i *spa*-type (*spa* t008). De ni ulike såkalte repeat-gensekvensene som inngår i *spa* t008 finnes også i *spa* t068 i samme rekkefølge, men en av dem er gjentatt (r19). Dette synes å innebære at stammen en gang i løpet av de tre månedene har multiplisert dette genfragmentet. Dette rokker ikke ved konklusjonen om at stammene med overveiende sannsynlighet står i en epidemiologisk sammenheng.

Behandling og sanering av MRSA-infeksjon

Uavhengig av bakteriell etiologi vil drenasje være den viktigste behandling ved abscesser, og adekvat sårstell ved overflatiske sårinfeksjoner. I tillegg vil systemisk antibiotika benyttes ved dypere infeksjoner med gule stafylokokker. For MRSA-infeksjoner vil dette som oftest skje etter resistensbestemmelse.

Sanering av MRSA-bærertilstand skjer etter andre retningslinjer enn behandling av MRSA-infeksjon (13). Systemisk behand-

ling alene har begrenset effekt. Lokalisasjonen av MRSA og hudens tilstand kan være avgjørende for om sanering vil lykkes. Standardmessig testes det for bakterien ved prøve fra vestibulum nasi og perineumhud. I tillegg testes det for kolonisering ved skadet hud, som for eksempel ved arr, eksem eller andre hudlidelser. Men MRSA kan finnes også andre steder, for eksempel i hals, under negler og i hodebunn. De nasjonale retningslinjene for sanering innebærer gjentatt klorheksidin helkroppsvask med kles- og sengetøyskift, samt mupirocinsalve applisert i vestibulum nasi (3). Selv om saneringen skulle lykkes fra de kroppssteder som omfattes av saneringen, er det fullt mulig at det senere kan skje en rekolonisering til nese og perineum fra områder som ikke ble berørt av saneringen, for eksempel fra hals. Det er kjent at mange bærere av stafylokokker og MRSA kun har disse i hals, ikke i nese (14). Smittekilden ved barselavdelingen ved Sykehuset Asker og Bærum var før utbruddet kontrollert gjentatte ganger med nese- og perineumprøver med negativt resultat etter gjennomført sanering. Likevel var vedkommende MRSA-positiv i nesen ved testingen to måneder senere i forbindelse med utbruddet. Om dette skyldtes for lav sensitivitet ved metoden for MRSA-påvisning, rekolonisering fra andre områder på egen kropp eller rekolonisering fra andre kilder utenfor sykehuset, vet vi ikke. Men barnepleieren ble ikke testet for MRSA ved halsprøve eller forsøkt sanert for bæring i hals, siden dette ikke er anført som rutine i gjeldende retningslinjer (3).

Også oppfølgingen av pasientene i det aktuelle utbruddet viste at sanering av MRSA-bærertilstand ofte ikke lyktes. Det er spesielt vanskelig å sanere MRSA fra hals på spedbarn. Alternativet med klorheksidin munnskylling er ikke anvendbart for disse, og systemisk behandling garanterer ikke at bærerskap utrykkes, selv om dette anbefales i kombinasjon med lokalbehandling ved bæring i andre områder enn i nesen (13, 15). Et barn som er kjent MRSA-infisert eller -bærer, bør behandles på en måte som hindrer videre kontaktpredning. Dette kommer lett i konflikt med amming, nærhet og varme, det vil si den naturlig nære kontakt som både barnet, foreldre og søsken har behov for. I førsteutkastet fra Nasjonalt folkehelseinstitutt til ny MRSA-veileder er det som et overordnet prinsipp anført at mistenkt eller bekreftet MRSA hos en person utenfor helseinstitusjon ikke må forhindre deltakelse i skole, arbeidsliv eller fritidsaktiviteter, herunder arbeid i eller benyttelse av barnehage (16).

Konsekvenser for barselavdelinger og helsepersonell

Personen som var den sannsynlige smittekilden ble umiddelbart sykmeldt da utbruddet ble oppdaget. Det ble også foretatt ny sanering, inklusive klorheksidin halsskylling, og deretter utført kontroller som alle var nega-

tive. I lys av det aktuelle hendelsesforløpet og av frykt for ny rekolonisering med påfølgende ny smitte i avdelingen, ble det besluttet å sykmelde vedkommende i et halvt år. Dette må ses i relasjon til gjeldende retningslinjer for MRSA-screening som pålegger helsepersonell som det siste halve år har jobbet ved helseinstitusjoner utenlands eller ved institusjoner med MRSA-pasienter, å teste seg for MRSA-bærerskap før de trer inn i jobb (3). I løpet av denne tiden ble det tatt kontrollprøver regelmessig. Tilbake i jobb ble vedkommende også de første par månedene tildelt oppgaver som ikke medførte direkte pasientkontakt, og ukentlig MRSA-screening ble kontinuert i totalt ett år.

Også enkelte av familiemedlemmene til de smittede barna er helsearbeidere. Utbruddet har satt søkelys på om det å ha en MRSA-smittebærer i hjemmet diskvalifiserer for å jobbe med pasienter i helseinstitusjon eller i hjemmehjelpstjenesten. Gjeldende regler sier intet om slike forhold, for eksempel hvilke kontrollrutiner som bør gjennomføres.

Mange mødre deltar med sine spedbarn i «barselgrupper» eller «trilletreff», og alle møter regelmessig ved helsestasjon for helsekontroll og vaksinasjon av barnet. Skal barn som er MRSA-bærere frarådes å delta i slike grupper, og hvordan skal helsestasjonen ta imot disse barna? Selv om de ikke skal stenges ute fra vanlig sosial aktivitet (16), vil det være et spørsmål om det skal opplyses om bærerskap og hvordan dette blir møtt av dem som blir involvert.

Nasjonalt folkehelseinstitutt har tatt initiativ til ny gjennomgang av anbefalingene gitt i gjeldende veileder for MRSA (3, 16). Erfaringene fra dette aktuelle MRSA-utbruddet viser at det er viktig at de nye retningslinjene også omhandler de spesielle situasjoner som knytter seg til fødsel, barsel og spedbarn. Det er også viktig at regler for MRSA-screening av nærkontakter, behandling og kontroll av bærere samt kriterier for «sykmelding» og «friskmelding» blir tydelige.

Litteratur

1. Moreillon P, Que Y-A, Glauser MP. Staphylococcus aureus (including staphylococcal toxic shock). I: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, red. Principles and practice of infectious diseases. 6. utg. Philadelphia, PA: Elsevier/Churchill Livingstone, 2005: 2321–51.

2. Wertheim HF, Melles DC, Vos MC et al. The role of nasal carriage in Staphylococcus aureus infections. Lancet Infect Dis 2005; 5: 751–62.
3. MRSA-veilederen. Nasjonal veileder for å forebygge infeksjoner med meticillinresistente Staphylococcus aureus (MRSA) i helsetjenesten. Smittevern 10. Oslo: Nasjonalt folkehelseinstitutt, 2004.
4. EARSS Annual report 2005. Bilthoven, Nederland: European antimicrobial resistance surveillance system, 2006.
5. Sax H, Posfay-Barbe K, Harbarth S et al. Control of a cluster of community-associated, methicillin-resistant Staphylococcus aureus in neonatology. J Hosp Infect 2006; 63: 93–100.
6. Deurenberg RH, Vink C, Kalenic S et al. The molecular evolution of methicillin-resistant Staphylococcus aureus. Clin Microbiol Infect 2007; 13: 222–35.
7. David MD, Kearns AM, Gossain S et al. Community-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus: nosocomial transmission in a neonatal unit. J Hosp Infect 2006; 64: 244–50.
8. Andersen BM, Lindemann R, Bergh K et al. Spread of methicillin-resistant Staphylococcus aureus in a neonatal intensive unit associated with understaffing, overcrowding and mixing of patients. J Hosp Infect 2002; 50: 18–24.
9. Bertin ML, Vinski J, Schmitt S et al. Outbreak of methicillin-resistant Staphylococcus aureus colonization and infection in a neonatal intensive care unit epidemiologically linked to a health care worker with chronic otitis. Infect Control Hosp Epidemiol 2006; 27: 581–5.
10. Linde H, Lehn N. Infections with methicillin-resistant Staphylococcus aureus: impact of Panton-Valentine leukocidin. Dtsch Med Wochenschr 2005; 130: 2397–401.
11. Diederer BMW, van Leest M-L, van Duijn I et al. Performance of MRSA ID, a new chromogenic medium for detection of methicillin-resistant Staphylococcus aureus. J Clin Microbiol 2006; 44: 586–8.
12. Cherkaoui A, Renzi G, Francois P et al. Comparison of four chromogenic media for culture-based screening of methicillin-resistant Staphylococcus aureus. J Med Microbiol 2007; 56: 500–3.
13. Gemmell CG, Edwards DI, Frasier AP et al. Guidelines for the prophylaxis and treatment of methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) infections in the UK. J Antimicrob Chemother 2006; 57: 589–608.
14. Ringberg H, Petersson AC, Walder M et al. The throat: an important site of MRSA colonization. Scand J Infect Dis 2006; 38: 888–93.
15. Friedel D, Climo M. Nasal colonization with methicillin-resistant Staphylococcus aureus: clinical implications and treatment. Curr Infect Dis Rep 2007; 9: 201–7.
16. Nasjonalt folkehelseinstitutt. Revisjon av MRSA-veilederen. www.fhi.no/she/mrsa [26.3.2007].

Manuskriptet ble mottatt 30.5. 2007 og godkjent 18.1. 2008. Medisinsk redaktør Odd Terje Brustugun.