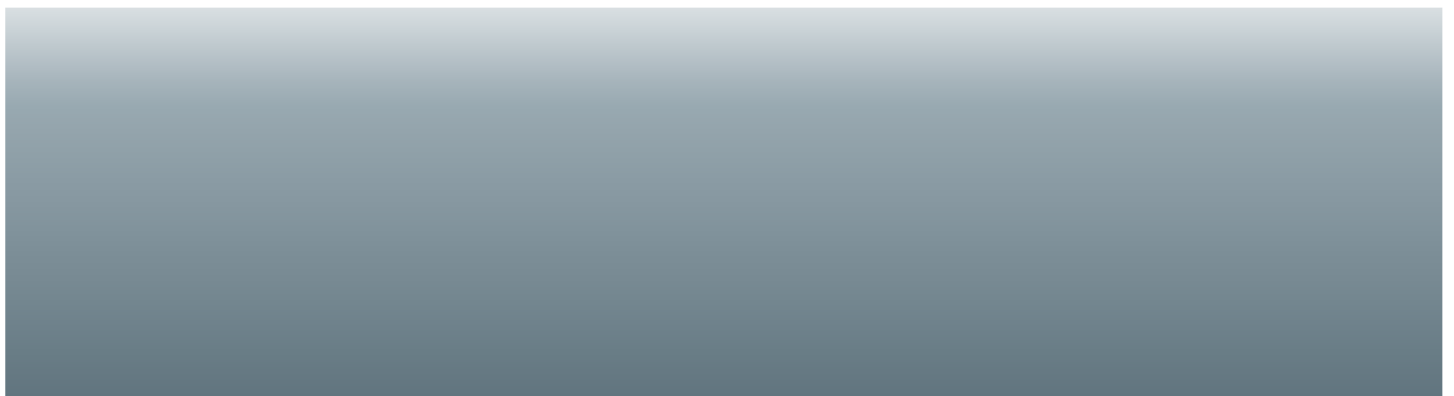
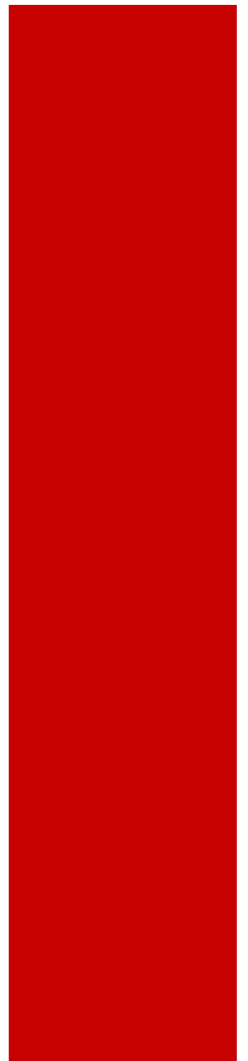
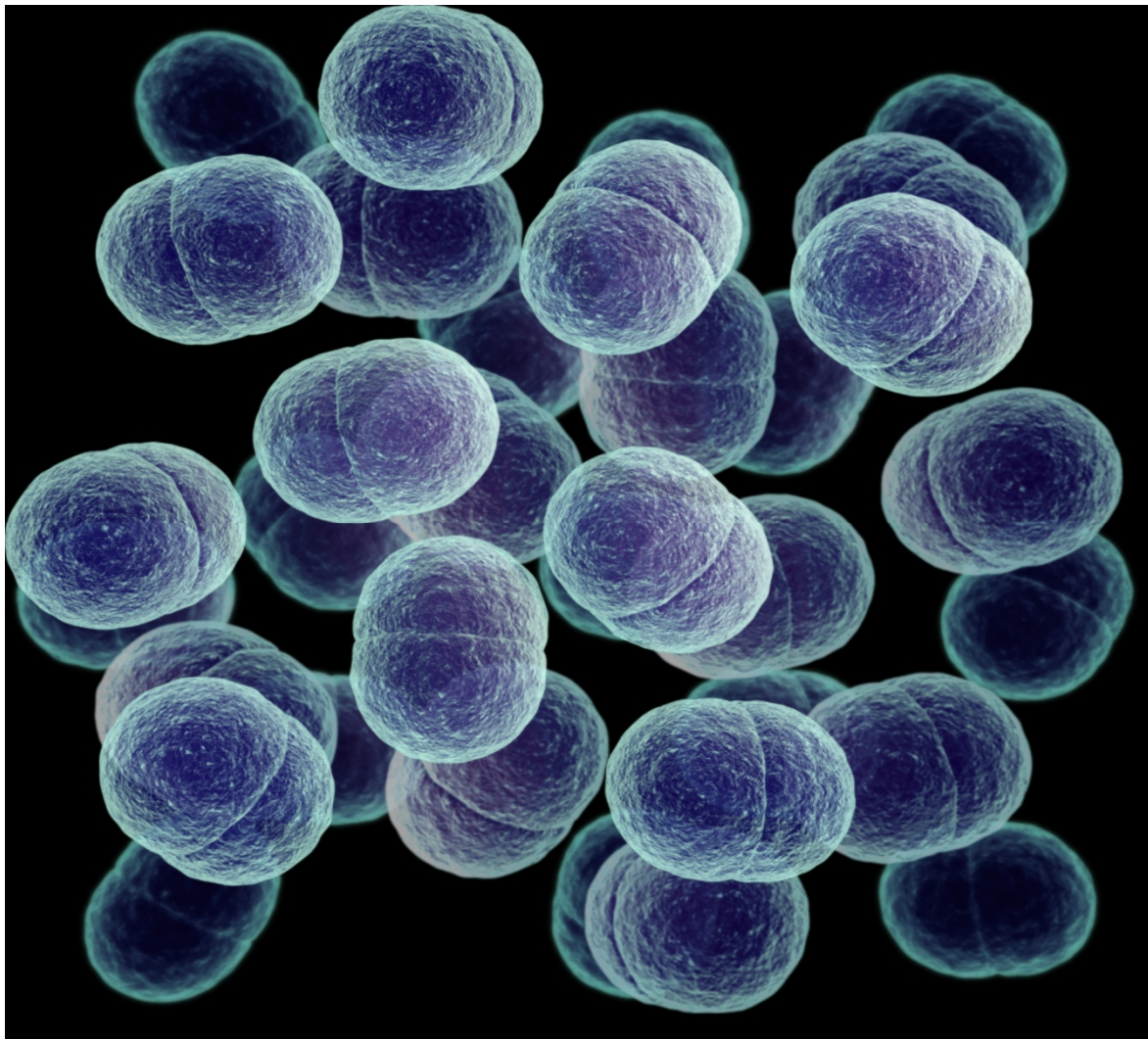




MRSA i Danmark

Årsrapport 2013



Udgiver: RASK – Referencelaboratoriet for antibiotikaresistens og stafylokokker
Ansvarlig institution: Statens Serum Institut
Design: Statens Serum Institut
Copyright: Statens Serum Institut
Format: Rapport + PDF

Indhold

1. Indledning	4
2. Materialer og metoder.....	5
2.1 Epidemiologi.....	5
2.2 Typning	5
2.3 Resistens	5
3. Resultater og diskussion	7
3.1 Antal og geografisk fordeling	7
3.2 Epidemiologisk klassifikation.....	9
3.3 Typning	11
3.4 Udbrud	12
3.5 Resistens	14

1. Indledning

Denne rapport beskriver kliniske og mikrobiologiske data samt epidemiologiske oplysninger for danske førstegangstilfælde med MRSA diagnosticeret i 2013. Et førstegangstilfælde er defineret som første gang en patient eller asymptomatisk bærer bliver fundet positiv for MRSA eller en ny subtype af MRSA bliver identificeret hos en person, der tidligere er fundet positiv for MRSA.

Vi er taknemmelige for laboratoriehjælp fra Alexandra Medina, Mille Weismann Poulsen, Lone Ryste Kildevang Hansen og Stine Frese-Madsen og epidemiologisk kodning fra Lisbet Krause Knudsen og Camilla Hiul Suppli.

Forkortelser

CA: Samfundserhvervet (community acquired)

CC: klonalt kompleks (clonal complex)

CLSI: Clinical and Laboratory Standards Institute

EUCAST: European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing

HA: Hospitalserhvervet (Hospital acquired)

HACO: Hospital-associeret (Hospital associated with a community onset)

IMP: Importerede tilfælde

KMA: Klinisk Mikrobiologisk afdeling

MRSA: Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus*

PCR: Polymerase chain reaction

PVL: Panton-Valentine leukocidin

spa: Staphylococcal protein A

2. Materialer og metoder

2.1 Epidemiologi

Alle indsendte isolater blev kategoriseret som import (IMP), hospitalserhvervet (HA), hospitals-associeret (HACO) med og uden kendt eksponering, samt samfundserhvervet (CA) med og uden kendt eksponering ud fra en samlet vurdering af oplysningerne på anmeldelsesblanketten. På grund af den stadig større andel af CC398 (svine MRSA) opgjordes disse tilfælde selvstændigt, da epidemiologi inklusive eksposition er afgørende forskellig fra øvrige samfundserhvervede MRSA.

2.2 Typning

Indsendte isolater blev konfirmeret at være MRSA ved PCR detektion af *mecA* eller *mecC* genet, *spa* genet, samt testet for tilstedeværelsen af *lukF/S-PV* generne, der koder for Panton-Valentine leukocidin (PVL).

Alle MRSA isolater blev typet ved sekventering af *spa* genfragmentet, og *spa* typen blev fundet ved analyse af sekvenserne i Bionumerics v. 6.6. Ud fra *spa* typen blev der lavet en approksimation til hvilket MLST klonalt kompleks (CC) isolatet tilhørte.

2.3 Resistens

Antibiotikaresistensbestemmelse blev foretaget ved mikrotiter bouillonfortynding i paneler (DKSSP) fra TREK Diagnostics (Thermo Fisher Scientific, East Grinstead, England). De anvendte antibiotika og tilhørende intervaller er angivet i Tabel 1. Kliniske breakpoints fra The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST.org) blev anvendt til at fortolke resistens forekomsten (breakpoint for kanamycin fra CLSI).

Tabel 1. Antibiotika og intervaller i DKSSP panelerne anvendt til resistensundersøgelse

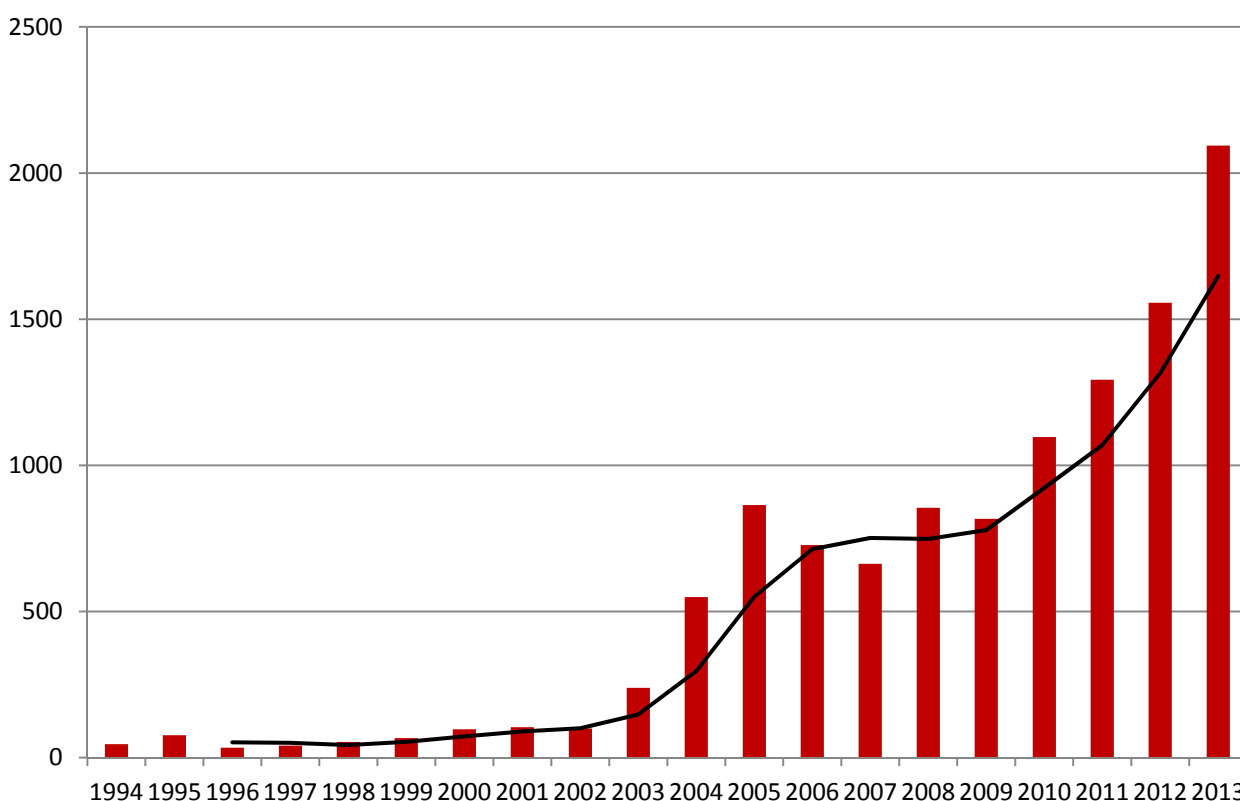
Antibiotika	Interval (mg/L)
Penicillin	0.03-0.12
Cefoxitin	screen: 4 og 6
Oxacillin	0.25-4
Ceftarolin	0.12-4
Ceftobiprol	0.12-8
Erythromycin	0.25-4
Clindamycin	0.12-1 og D-test
Tetracyklin	0.5-4
Tigecyklin	0.06-1
Rifampicin	0.06-1
Gentamycin	0.25-2
Kanamycin	Screen: 16
Fusidinsyre	0.12-16
Sulfametoxazole/Trimethoprim	0.5/9.5-4/76
Linezolid	1-8
Mupirocin	0.12-2 og screen: 256
Vancomycin	0.5-8
Teicoplanin	1-8
Daptomycin	0.5-2
Norfloxacin	1-8
Moxifloxacin	0.25-2

3. Resultater og diskussion

3.1 Antal og geografisk fordeling

Der blev i 2013 rapporteret i alt 2.094 nye tilfælde af MRSA (Tabel 2). I 2012 var der 1.556 nye MRSA tilfælde. Antallet af nye MRSA tilfælde siden 1994 er vist i Figur 1. Stigningen i antallet af tilfælde fortsatte i 2013 (35 % fra 2012 til 2013) og det samlede antal af nye tilfælde er steget med mere end 200 % siden 2007. Den procentuelle stigning i 2013 ifht. 2012 var særdeles markant i Viborg (166 % når KMA Hernings tal medregnes for 2012) men også andre jyske KMAer havde markant flere indsendelser: KMA Aalborg 80 %, KMA Vejle 69 % og KMA Århus 67 %. KMA Hillerød ophørte i marts 2013 hvilket forklarer faldet der og noget af stigningen fra KMA Herlev. For København var stigningen på 7 % hvis man medregner Hillerød i begge år, hvilket var klart mindre end landsgennemsnittet.

Figur 1. Antal nye MRSA tilfælde 1994-2013, vist med tendenslinje, udregnet som 3 års bevægeligt gennemsnit



Tabel 2. Antal nye MRSA tilfælde per klinisk mikrobiologiske afdeling (KMA) 2012 og 2013

KMA	MRSA 2012	MRSA 2013
Esbjerg (ESB)	43	45
Herning (HER)	22	-
Hillerød (HIL)	76	21
København	563	662
Herlev (HE)	141	218
Hvidovre (HVI)	390	405
Rigshospitalet (RH)	32	39
Nykøbing F (NYF)	53	62
Odense (ODE)	118	163
Slagelse (SLA)	108	134
Statens Serum Institut (SSI)	26	7
Sønderborg (SØ)	135	172
Vejle (VEJ)	77	130
Viborg (VBS)	67	231
Aalborg (ASS)	150	270
Århus (AKH)	118	197
I alt:	1556	2094

Note til Tabel 2: Alle MRSA isolater fra region Midtvest blev indsendt fra KMA Viborg i 2013. KMA Hillerød ophørte i marts 2013 hvorefter prøverne blev behandlet hos KMA Herlev.

3.2 Epidemiologisk klassifikation

Den epidemiologiske klassifikation af MRSA tilfældene i 2013 kan ses i Tabel 3, hvor tallene for 2012 er medtaget til sammenligning.

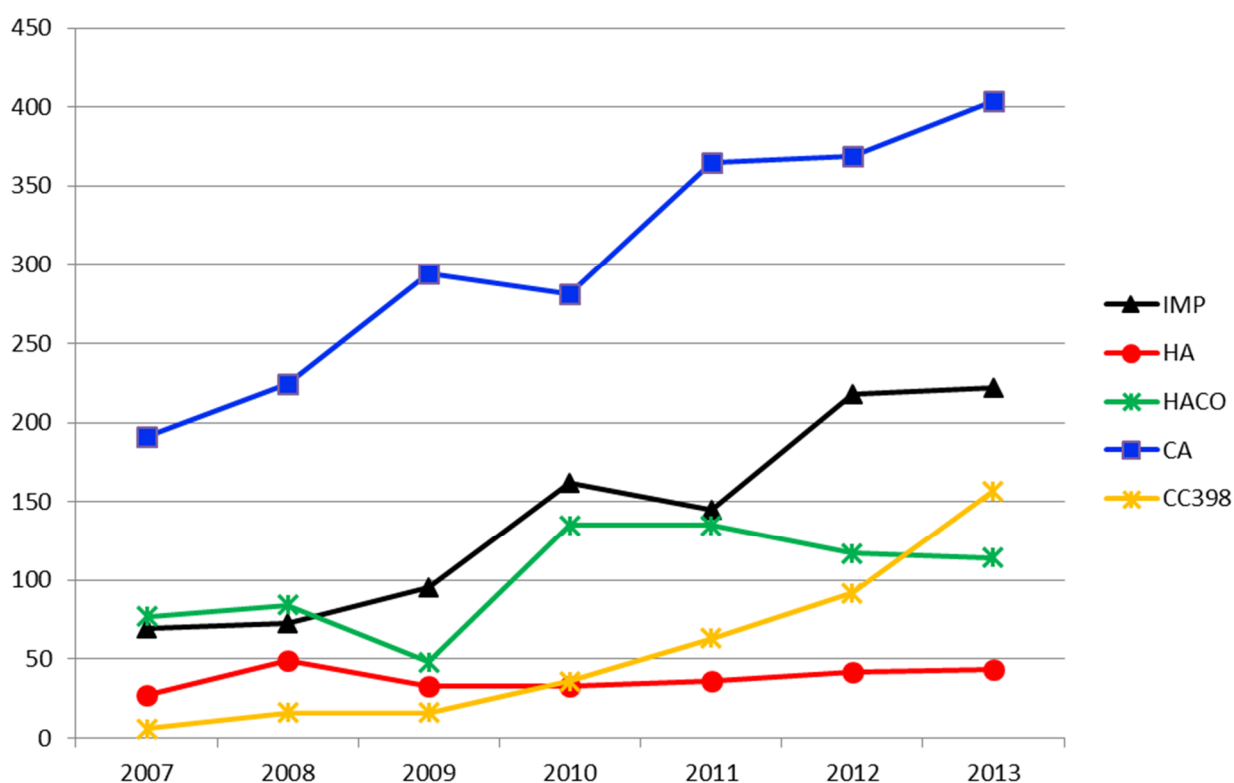
Tabel 3. Epidemiologisk klassifikation af nye MRSA tilfælde i Danmark 2013, med 2012 til sammenligning. Antal nye MRSA tilfælde og antal infektioner (%)

Epidemiologisk klassifikation	Antal		Antal infektion (%)	
	2012	2013	2012	2013
Import (IMP)	324	366	218 (67)	222 (61)
Hospitalserhvervet (HA)	67	52	42 (63)	27 (52)
Hospitalsassocieret (HACO)	178	158	112 (67)	113 (72)
<i>med kendt eksponering</i>	60	39	24 (40)	17 (44)
<i>uden kendt eksponering</i>	118	119	88 (75)	96 (81)
Sundhedspersonale	29	40	5 (17)	17 (43)
Samfundserhvervet (CA)	726	834	369 (51)	404 (48)
<i>med kendt eksponering</i>	378	408	69 (18)	75 (18)
<i>uden kendt eksponering</i>	348	426	300 (86)	329 (77)
CC398	232	643	92 (40)	157 (24)
I alt	1556	2094	838 (54)	940 (45)

De importerede tilfælde udgjorde 17 % af tilfældene. Andelen af infektioner blandt disse var højere end blandt det samlede antal tilfælde. Blandt de importerede tilfælde var der oplysning om kontakt til udenlandsk sundhedsvæsen i 96 tilfælde (26 %). Antallet af hospitalserhvervede MRSA og antallet af infektioner blandt disse faldt fra 2012 til 2013 (Tabel 3, Figur 2). Også blandt de hospitalsassocierede tilfælde (HACO) var der færre tilfælde i 2013 sammenlignet med 2012. Eksponeringen var ukendt for 119 ud af de 158 HACO tilfælde (75 %). Af de 17 HACO infektioner med kendt eksposition var knap halvdelen (n=8) fra hospital og plejehjem. Stigningen i det samlede antal nye MRSA tilfælde skyldtes samfundserhvervede (CA) og ikke mindst CC398 tilfælde. For CA-MRSA havde knap halvdelen kendt eksponering; for CA-MRSA infektioner var det kun 75 tilfælde (19 %) og langt hyppigst (83 %) til et husstandsmedlem. Den kraftige stigning for CC398 tilfælde skyldtes formentlig, at arbejde med svin eller kontakt til personer der arbejder med svin, blev indført som risiko i den nye MRSA vejledning fra Sundhedsstyrelsen fra slutningen af 2012. Det medførte i 2013 et meget større antal af positive

screeningsprøver med CC398. Selv om hovedparten af stigningen blandt CC398 skyldtes screeningsprøver, steg antallet af infektioner forårsaget af CC398 med 71 % fra 2012 til 2013. Hovedparten (562/643, 87 %) af alle tilfælde med CC398 blev fundet hos personer med kontakt til dyr, primært svin eller deres husstandsmedlemmer. Der blev fulgt op på alle tilfælde hvor der initielt på anmeldeblanketten ikke var oplyst nogen dyrekontakt, hvilket resulterede i flere oplyste kontakter til svin. De resterende 13 % uden oplyst kontakt til dyr boede for de flestes vedkommende i kommuner med stor tæthed af svinebesætninger.

Figur 2. Antal MRSA tilfælde med infektion i forhold til epidemiologisk klassifikation 2007 – 2013



Note til Figur 2: Infektioner hos sundhedspersonale er fordelt på HA og HACO under hensyntagen til arbejdssted. IMP: Import; HA: Hospitalserhvervet; HACO: Hospitalsassocieret; CA: Samfundserhvervet; CC398: klonal kompleks CC398 ("grise MRSA")

Den samlede andel af infektioner var på 45 % i forhold til 54 % i 2012 men det ovenfor nævnte store antal screeningsprøver blandt CC398 tilfældene har været medvirkende til den lavere andel. Der var 335 PVL positive isolater blandt infektionerne (36 %). Blandt tilfælde med klinisk infektion blev MRSA hyppigst påvist fra hud og sår (n=668, 71 %). Der blev rapporteret om 30 tilfælde af MRSA blandt bakteriemier i 2013, svarende til 1,7 % af alle bakteriemier. I to af fire bakteriemie tilfælde med MRSA CC398 døde patienterne indenfor 30 dage efter positiv bloddyrkning.

Der var angivet oplysninger om disponerende faktorer for 480 tilfælde, heraf var de hyppigste sår (n=293), kronisk hudlidelse (n=93), og fremmedlegemer, f.eks. dræn, urinvejs- eller intra-venøst kateter (n=63).

3.3 Typning

De 2.094 isolater tilhørte 270 forskellige *spa*-typer, der var grupperet i 24 forskellige klonale komplekser (CC-grupper). De ti hyppigste *spa*-typer udgjorde 59 % af isolaterne, heraf var t034 (N=527; CC398) og t002 (N=161; CC5) de to hyppigste (Tabel 4). 227 *spa* typer optrådte med 5 eller færre tilfælde mens 143 *spa* typer kun blev registreret en gang i 2013.

Tabel 4. Antal MRSA tilfælde 2012 og 2013 for de ti hyppigste *spa* typer, med andel (%) af det samlede antal samt antal PVL positive isolater for hver *spa* type (andel % af positive for hver *spa* type)

<i>spa</i> type	CC gruppe	Antal 2012	Antal 2013	Antal PVL
t034	C398	185 (12)	527 (25)	5 (1)
t002	CC5	141 (9)	161 (8)	59 (37)
t008	CC8	130 (8)	113 (5)	97 (86)
t019	CC30	97 (6)	92 (4)	90 (98)
t127	CC1	42 (3)	87 (4)	6 (7)
t304	CC8	74 (5)	76 (4)	2 (3)
t011	CC398	29 (2)	73 (3)	0
t032	CC22	89 (6)	49 (2)	0
t223	CC22	37 (2)	48 (2)	0
t044	CC80	45 (3)	47 (2)	45 (96)

Der blev registreret 41 tilfælde (2 %) af MRSA med *mecC*, hvor der i 2012 blev fundet 24 tilfælde (1,5 %). De hyppigste *spa*-typer var t843 (n=23) og t528 (n=8). Smittekilde og smitte-måde var ukendt for de fleste tilfælde. Tidligere er denne type blevet associeret til sandsynlig smitte fra kvæg og får.

De 270 *spa*-typer kunne associeres til 24 klonale komplekser (CC-gruppe); 58 isolater havde ingen kendt association til nogen CC-gruppe. De to største CC-grupper, CC398 (N=643) og CC5 (N=275) udgjorde 44 % af isolaterne (Tabel 5) og bestod af hhv. 21 og 36 forskellige *spa*-typer. Ud over den markante stigning af CC398 steg antallet af CC1 mens der var et fald af CC8 og CC80.

Tabel 5. Antal og andel (%) MRSA tilfælde for de ti hyppigste CC grupper i 2013, med 2012 som sammenligning.

CC gruppe	2012	2013
CC398	232 (15)	643 (31)
CC5	224 (14)	275 (13)
CC8	307 (20)	260 (12)
CC22	196 (13)	209 (10)
CC30	138 (9)	155 (7)
CC1	64 (4)	123 (6)
CC45	64 (4)	65 (3)
CC80	91 (6)	61 (3)
CC97	47 (3)	52 (2)
CC88	27 (2)	47 (2)

Fordelingen af CC grupper per KMA er vist i Tabel 6.

3.4 Udbrud

Ud fra oplysninger på anmeldelsesblanketten blev der identificeret i alt 15 udbrud omfattende 68 MRSA-tilfælde. Det største udbrud omfattede mindst 23 tilfælde af *spa*-type t032/CC22 i Region Syddanmark, et udbrud der startede i 2012. Et andet udbrud på neonatalafdelinger i Hovedstadsområdet og på Sjælland af *spa*-type t304/CC8 fortsatte ligeledes i 2013 og omfattede 13 tilfælde. Et tredje større udbrud var fra KMA Ålborg og omfattede 11 tilfælde af t13175/CC30.

Tabel 6. Fordelingen af CC grupper per KMA blandt danske MRSA 2013

CC	AKH	ASS	ESB	HE	HIL	HVI	NYF	ODE	RH	SLA	SSI	SØ	VBS	VEJ	Total
CC398	76	157	19	1		2	6	64	4	12	2	100	147	53	643
CC5	33	18	6	36	2	78	8	13	3	23	2	13	34	6	275
CC8	15	8	10	38	3	97	12	17	13	27		3	9	8	260
CC22	13	18	4	22	4	40	9	11	4	10		33	9	32	209
CC30	20	23		23	3	56	3	4	6	6		2	2	7	155
CC1	6	13	2	23	2	21	4	5		27	2	8	5	5	123
CC45	8			14	1	23	3	4	1	2		4	2	3	65
CC80	2	4		13	2	20	1	8	1	7		1	1	1	61
CC97	4	4	2	4	1	14	6	6	1	2	1		5	2	52
CC88	2	2	1	7		14	3	2	3	4		2	5	2	47
CC59	5	4		10	1	8		8	1	2		1	1	4	45
CC130	3	7		3		3	1	7		6		3	2	1	36
CC72	1			4		17		1	1	1			2	1	28
ST152/377				2	1	1		1		2			3		10
CC509										1			3	1	5
CC2361		3		1											4
CC121	1							2							3
CC7		1		2											3
CC15						1	1	1							3
CC101								3							3
CC93			1	1											2
CC25				2											2
CC9		1													1
CC12		1													1
Ukendt	8	6		12	1	10	5	6	1	2		2	1	4	56
Total	197	270	45	218	21	405	62	163	39	134	7	172	231	130	2094

AKH: Skejby; ASS: Ålborg; ESB: Esbjerg; HE: Herlev, HIL: Hillerød; NYF: Nykøbing Falster; ODE: Odense; RH: Rigshospitalet; SLA: Slagelse; SSI: Statens Serum Institut; SØ: Sønderborg; VBS: Viborg; VEJ: Vejle

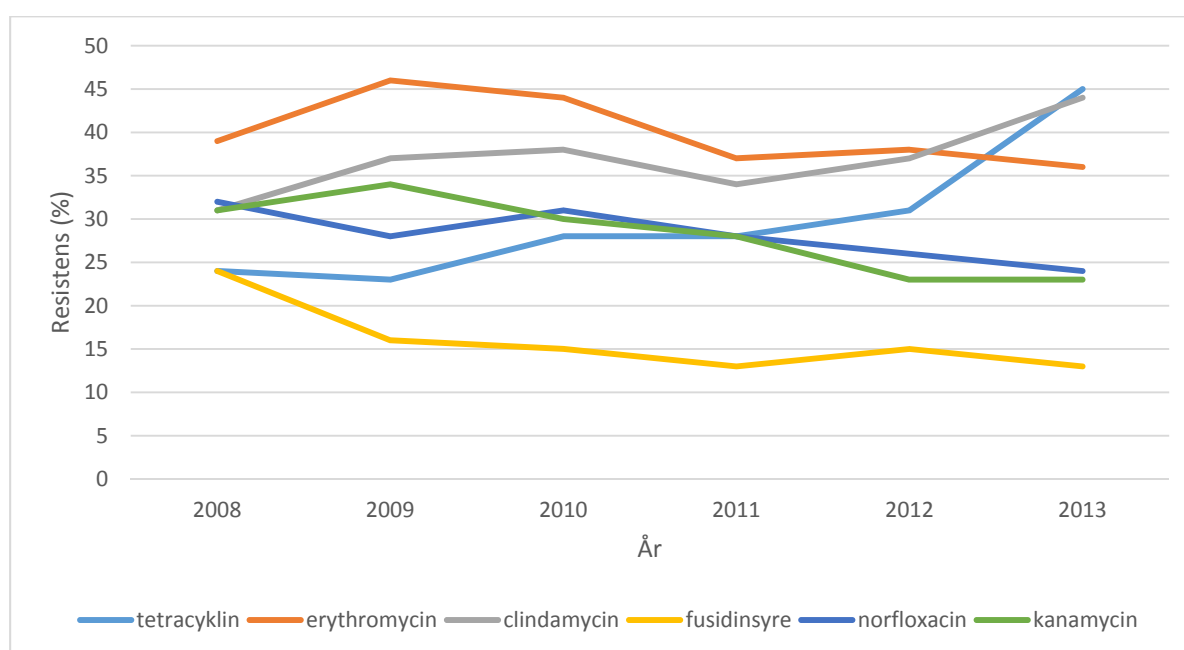
3.5 Resistens

Undersøgelse for resistens blev foretaget ved mikrotiter bouillonfortynding. Resistensprocenten og fordelingen af MIC værdier er vist i Tabel 7. De højeste resistensfrekvenser var for tetracyklin (45 %), clindamycin (44 %) og erythromycin (36). Tetracyklin- og clindamycinresistens er kendetegnende for CC398 og de høje frekvenser skyldtes delvist det store antal CC398 blandt MRSA isolaterne. Ikke-inducerbar resistens overfor clindamycin blev påvist hos 717 tilfælde. Af dem var 309 (43 %) følsomme overfor erythromycin. Denne fænotype var kendetegnende for CC398, i det 304/309 tilhørte dette klonale kompleks.

Resistens mod trimethoprim-sulfamethoxazole var lav (3 %), men var hyppigt (29 %) forekommende blandt CC97. Kun 11 isolater udviste resistens overfor tigecyklin, heraf tilhørte de 10 CC398. Knap en tredjedel af alle fusidinsyre-resistente isolater tilhørte CC5, primært t002 og knap en femtedel var CC80, primært t044. Blandt alle CC80 var 85 % resistente for fusidinsyre.

Resistens overfor β -laktamer og mindst et andet antibiotika blev observeret i 73 % af tilfældene, resistens til β -laktamer og mindst to andre antibiotika blev observeret i 62 % af tilfældene mens resistens til β -laktamer og mindst tre andre antibiotika blev observeret i 43 % af tilfældene. Frekvensen af multi-resistens var højere end i 2012, men i 2013 blev der testet for resistens mod flere antibiotika. Udvikling af resistens for udvalgte antibiotika i perioden 2008-2013 er vist i Figur 3.

Figur 3. Resistensforekomst (%) blandt danske førstegangstilfælde af MRSA 2008-2013 for udvalgte antibiotika.



Tabel 7. Resistens (afrundet %) og fordeling af MIC værdier (%).

Antibiotika	% resistens	0,06	0,125	0,25	0,5	1	2	4	8	16	32
Erythromycin	36			6,3	55,7	1,8	0	0,8	35,2		
Clindamycin	44		49,7	15,3	0,7	0,3	34,0				
Fusidinsyre	13		6,8	57,2	20,3	3,0	0,9	1,8	4,1	5,2	0,7
Tetracyklin	45				31,8	22,6	0,9	0,4	44,2		
Norfloxacin	24					57,2	16,5	1,8	0,8	23,7	
Rifampicin	1	98,1	0,5	0,2	0,2	0,1	0,8				
Linezolid	0,1					1,4	41,4	57,1	0,05	0,05	
Kanamycin	23									77,0	22,9
TMP/SXT	3				64,7	16,7	8,6	7,3	2,6		
Ceftarolin	1			4,4	78,2	16,2	1,1	0	0,1		
Ceftobiprol	NA			0,1	40,8	56,2	2,7	0	0,05		
Daptomycin	1				83,8	15,4	0,6	0,1			
Gentamycin	10			34,3	46,1	9,6	0,8	9,2			
Moxifloxacin	19			77,2	1,0	2,5	14,3	4,9			
Mupirocin	1		2,6	57,3	38,4	0,8	0,05	0,8			
Teicoplanin	0,05					97,1	2,8	0,05			
Tigecyklin	0,4	11,0	52,0	35,3	1,2	0,2	0,2				
Vancomycin	0				4,8	90,8	4,3				

Note til Tabel 7: Penicillin og cefoxitin ikke vist. Resistens for clindamycin inkluderer inducerbar resistens. TMP/SXT = trimethoprim-sulfamethoxazole. For ceftobiprol foreligger intet breakpoint.

Statens Serum Institut
Artillerivej 5
2300 København S
Danmark

T 3268 3268
F 3268 3868
@ serum@ssi.dk
W ssi.dk

CVR nr. 46 83 74 28
EAN nr. 5798000362192

