

Nosokomielle infektioner – økologiske nicher

Læge Lars Skov Dalgaard

STATUSARTIKEL

Århus Universitets-hospital, Skejby, Infektionsmedicinsk Afdeling Q

Ved nosokomielle infektioner (NI) forstås infektioner, der er erhvervet under indlæggelse.

Begrebet kommer dermed til at dække over et bredt spektrum af lidelser med et ligeledes bredt spektrum af forskellige agens. Smittevejene er mangeartede, ligesom patientgruppen også er yderst heterogen. NI forårsager morbiditet, mortalitet og store sundhedsudgifter.

Hospitaler er habitater, dvs. levesteder, for en lang række organismer. Det samlede sæt af levevilkår den enkelte organisme lever under, og i varierende grad er tilpasset, kaldes dens økologiske niche.

Ændringer i nichen vil potentielt kunne medføre fremgang eller tilbagegang for den pågældende organisme. Eksempler på dette kan være ændret temperatur og luftfugtighed, men kan også dække over tilkomst af nye arter/stammer med bedre affinitet til nichen. For sygehusene vil faktorer som ændret antibiotikaforbrug, hygiejniske procedurer, rengøringsprocedurer og nyt apparatur pr. definition påvirke de eksisterende nicher og kunne medføre et ændret sygdomsspektrum.

Med udgangspunkt i tre infektiøse agens gives i det følgende eksempler på relevante nicheforhold og vores tilsigtede såvel som utilsigtede nichemanipulation og heraf følgende konsekvenser. Endeligt vil blikket blive rettet mod de klimaændringer, vi står overfor.

ANALYSE

Legionella pneumophila (LP). LP er et patogen, hvis primære habitat og dermed økologiske niche er uden for den humane organisme. Dens nicheforhold er velbelyste. LP findes vidt udbredt i ferskvand således også i det varme brugsvand på danske sygehuse [1]. Bakterien trives generelt bedst ved temperaturer på 10-45 °C. LP har et bifasisk livsforløb med en intracellulær replikativ fase, hvor den inficerer amøber, og en overførselsfase, hvor den lever frit i vand i en tilstand, hvor den er bevægelig og i stand til at inficere nye celler [2, 3]. Evnen til at overleve intracellulært i eukaryote celler i dens naturlige miljø er formentligt årsag til, at den kan overleve i alveolære makrofager. En af LP's sygdomsfremkaldende egenskaber er således relateret til en tilpasning til dens primære niche.

I et ældre in vitro-studie har LP's overlevelse vist sig at være afhængig af indholdet af mikroorganismer og sediment i vandet [4]. I et fransk studie, der involverede ti hospitaler, fandt man tilstedeværelsen af LP associeret med stigende hårdhedsgrad af vandet og tilstedeværelsen af amøber, mens høj koncentration af LP var associeret med brusere, vandtanke, høj pH-værdi samt vandtemperaturer under 50 °C [5]. Metalionindholdet og forekomst af biofilm har også betydning for LP. På prøvetagningssteder, der ligger nær hinanden med samme vandforsyning, dominerer forskellige LP-stammer; generelt persisterer den dominerende stamme på den enkelte lokalitet i årevis [6, 7].

Man har forsøgt at eliminere LP med en række metoder eksempelvis varmtvandsgennemskylninger, metaliontilsætning, klorering og fastholdelse af høj vandtemperatur. Det har dog vist sig meget vanskeligt, dels pga. bakteriens evne til at danne beskyttende biofilm og dels grundet dens evne til at modstå høje temperaturer i sin intracellulære fase [7, 8]. Skulle elimination lykkes, må man i lyset af LP's almindelighed også forvente, at den ledige niche vil kunne genbesættes af immigrerende bakterier

Staphylococcus aureus (SA) SA har sit primære levested på/i den humane organisme. SA findes på hud og slimhinder. Dens primære levested er næseslimhinden, hvor den findes i betydelig større tæthed og hyppighed end øvrige lokaliseringer [9]. Samtidig har man fundet, at den oftest forsvinder fra andre lokaliseringer, når den eradikeres fra næsen [9, 10].



Brud på naturlige barrierer, avanceret, vanskeligt rengjort apparatur og kronisk syge patienter er vigtige risikofaktorer for nosokomielle infektioner.

Man kan dele befolkningen op i tre grupper hvad angår SA-bæretilstand: persisterende bærere, intermitterende bærere og ikkebærere. Longitudinelle studier har vist, at cirka 20 procent er persisterende bærere, mens cirka 30 procent er intermitterende bærere. SA-bæretilstand er en veldokumenteret risikofaktor for SA-infektion. SA-bakteriæmi er i 80 procent af tilfældene af endogen oprindelse [11]. Mens bærere af SA har øget risiko for nosokomial SA-bakteriæmi, har ikkebærere øget dødelighed ved samme lidelse [12]. De forhold, som afgør en persons bærerstatus, er ikke fuldt forståede. Man formoder, at forskellig ekspresion af visse overflademolekyler i næseslimhinden, personens immunrespons og bakteriel interferens er medvirkende [13]. Sidstnævnte begreb dækker over det forhold, at bakterierne på et givet habitat regulerer hinandens udbredelse. Eksempelvis er kolonisation med pneumokokker associeret med nedsat risiko for at være permanent SA-bærer hos børn [14].

I et forsøg har man inokuleret forsøgspersoner med en blanding af forskellige SA-stammer (SA-bærere var forinden eradikationsbehandlet med mupirocin). Ikke-SA-bærere eliminerede hurtigt stammerne igen, mens de tidligere bærere i høj grad blev koloniseret med den oprindelige stamme igen [15]. Dette illustrerer, at levevilkårene for SA hos bærere og ikkebærere må være forskellige, og at en bestemt stamme kan indtage en ledig niche, hvis dens affinitet til nichen er bedre end konkurrerende organismers. Man har tidligere forsøgt at forebygge NI ved at inokulere personale med lavpatogene SA-stammer [13]. Ud fra ovenstående vil succes af et sådant regime kræve, at den lavpatogene stamme har bedre affinitet til nichen end uønskede stammer.

SA findes vidt udbredt i hospitalsmiljøet og kan som langt de fleste nosokomielle patogener overleve længe udenfor den humane organisme [16]. Den reelle betydning heraf er omdiskuteret.

SA kan forårsage et meget bredt spektrum af NI og er generelt associeret med brud på naturlige barrierer (sår, intravenøse adgange, katetre etc.). Meticillinresistente SA (MRSA) har stor succes i hospitalsmiljøet. MRSA's antibiotikaresistens giver en fordel på habitater med et stort antibiotikaforbrug, og MRSA kan således opfattes som havende større nicheaffinitet. Centralt i bekæmpelsen af MRSA er hygiejniske tiltag, især håndhygiejne, m.h.p. at begrænse overførslen af MRSA. MRSA har været årsag til stærkt øget fokus på forbyggelse af NI.

Clostridium difficile (CD). De forskellige organismer i et miljø påvirker hinanden og er med til at sikre stabiliteten i et økosystem. Ved at påvirke denne balance kan vi give nogle organismer en fordel. Dette kan eventuel føre til sygdom. CD er et klassisk eksem-



FAKTABOKS

Økologisk niche er en betegnelse for en organismes samlede levevilkår på et givent habitat.

Viden om nicheforhold har betydning for både forebyggelse og behandling af hospitalsinfektioner.

Hygiejniske procedurer (herunder i særlig grad håndhygiejne), rengøringsprocedurer, brud på naturlige barrierer, antibiotikaforbrug og apparaturvalg er eksempler på forhold med betydning for forekomsten af nosokomielle infektioner.

Nosokomielle patogener overlever i hospitalsmiljøet øges ved lav temperatur og høj luftfugtighed, men den praktiske betydning heraf er uafklaret.

Konsekvenser af ændringer i nicher er vanskelige at forudsige.

pel herpå. Under antibiotikabehandling, specielt kinoloner, 3. generations cefalosporiner og clindamycin, ødelægges den naturlige tarmflora. Det kan give CD mulighed for at kolonisere den nu ledige niche og give symptomer i varierende grad [17]. Andre risikofaktorer for CD-infektion er indlæggelsesvarighed, endoskopi, alder og kognitiv svækkelse, mens protonpumphæmmers betydning ikke er afklaret [17, 18]. CD anses i dag for at være den vigtigste årsag til nosokomial diarre. Bakterien er sporedannende og særdeles vanskelig at eradikere fra hospitalsmiljøet [16]. Udover problemet med at eliminere bakterien og dens sporer har det vist sig, at ikkeklorholdige desinfektionsmidler kan øge bakteriens sporedannelse [19].

Hvis en ny stamme/art med større virulens udkonkurrerer en organisme i en eksisterende niche, vil man kunne se et ændret sygdomsmønster som resultat. Tilkomsten af en ny højvirulent CD-stamme, CD027, har givet anledning til et stigende antal alvorlige nosokomielle tarminfektioner [18]. Denne nye stamme er associeret med kinolonforbrug og er resistent mod disse. Dette er et godt eksempel på, at antibiotikaforbrug kan føre til selektion af resistente organismer med heraf følgende ændret sygdomshyppighed/alvorlighed.

Ud over konventionel behandling med metronidazol/vancomycin har man forsøgt at behandle CD-infektion ved at påvirke nichen; dels med probiotika (mælkesyrebakterier og lignende) [18] og dels med rektal fæcesinfusion [17] for at genoprette tarmfloraen.

KONKLUSION

Nicheforholdene for de nosokomielle patogener er komplekse og i vid udstrækning ufuldstændigt forståede trods organismernes almindelighed og en stor interesse i reduktion af forekomsten af NI.

En stor del af de forebyggende tiltag mod NI er rettet mod organismernes nicher som eksemplificeret i det foregående. Med behandlings/diagnostiske tiltag kan vi uforvarende skabe nicher for en række patogener. Nichemanipulation er også forsøgt som behandling af nosokomielle infektioner.

Et interessant spørgsmål er, hvorledes de forventede klimaændringer vil påvirke forekomsten af NI. En række udfordringer knytter sig til dette spørgsmål.

For det første er klimaændringernes omfang behæftet med stor usikkerhed og tidshorizonten lang. For det andet er det ikke klart, i hvilken grad klimaændringer i omverdenen vil forplante sig til hospitalerne, hvor faktorer som temperatur og luftfugtighed er regulerede.

De fleste nosokomielle patogener er udbredte over det meste af verden. Sempel sammenligning med andre klimaområder vanskeliggøres dog af en række forhold som eksempelvis forskelle i definitioner og patientpopulationer. Man har vist årstidsvariation af NI med gramnegative bakterier, men ikke for SA [20]. Årstidsvariation er også kendt for bl.a. RS-virus og influenza. Et væsentligt spørgsmål er dog, hvilke årsagssammenhænge sådanne variationer dækker over. For SA er der ikke fundet sammenhæng mellem temperatur/luftfugtighed og hyppighed af SA-bærertilstand [13]. Ændret hyppighed af sygdomme som f.eks. svært, akut respiratorisk syndrom (SARS) og influenza i omverdenen vil naturligvis kunne ændre hyppigheden af NI forårsaget af samme organismer.

For LP kan øget koldvandstemperatur, øget brug af køletårne og brug af overfladevand i stedet for grundvand tænkes at øge hyppigheden af legionella-infektioner.

Nosokomielle patogener overlevelse uden for kroppen øges generelt ved lav temperatur og høj luftfugtighed, men den praktiske betydning heraf kendes ikke [16].

Samlet set vil man næppe se store ændringer i forekomsten af NI som resultat af klimaændringerne. Ændringer vil i givet fald snarere være i form af ændret hyppighed af allerede forekommende patogener end i introduktion af nye patogener.

Fra 2008 er man i Danmark begyndt at foretage halvårslige prævalensundersøgelser af NI med anvendelse af definitioner, der læner sig op ad *Center of Disease Controls*. Dette giver mulighed for at belyse regionale variationer og sammenligne med internationale data. Prævalensdata har i sagens natur betydelige begrænsninger i anvendelighed til belysning af årsagssammenhænge, og der er fortsat et stort behov for yderligere viden på dette højaktuelle område.

KORRESPONDANCE: Lars Skov Dalgaard, Lathyrusvej 14, DK7400-Herning.

E-mail: skovdalgaard@gmail.com

ANTAGET: 13. juni 2009

INTERESSEKONFLIKTER: Ingen

LITTERATUR

1. Asbjørn J, Andersen HK. [Legionella pneumophila in the hot water system of Danish hospitals and institutions. A questionnaire study and a random sample test] *Ugeskr Læger*. 1995;157:586-90.
2. Brüggemann H, Cazalet C, Buchrieser C. Adaptation of Legionella pneumophila to the host environment: role of protein secretion, effectors and eukaryotic-like proteins. *Curr Opin Microbiol* 2006;9:86-94.
3. Jules M, Buchrieser C. Legionella pneumophila adaptation to intracellular life and the host response: clues from genomics and transcriptomics. *FEBS Lett* 2007;581:2829-38.
4. Stout JE, Yu VL, Best MG. Ecology of Legionella pneumophila within water distribution systems. *Appl Environ Microbiol* 1985;49:221-8.
5. Lasheras A, Boulestreau H, Rogues AM et al. Influence of amoebae and physical and chemical characteristics of water on presence and proliferation of Legionella species in hospital water systems. *Am J Infect Control* 2006;34:520-5.
6. Marrie TJ, Haldane D, Bezanson G et al. Each water outlet is a unique ecological niche for Legionella pneumophila. *Epidemiol Infect* 1992;108:261-70.
7. Garcia-Núñez M, Sopana N, Ragull S et al. Persistence of Legionella in hospital water supplies and nosocomial Legionnaires' disease. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2008;52:202-6.
8. Darelid J, Löfgren S, Malmvall BE. Control of nosocomial Legionnaires' disease by keeping the circulating hot water temperature above 55 degrees C: experience from a 10-year surveillance programme in a district general hospital. *J Hosp Infect* 2002;50:213-9.
9. Williams RE. Healthy carriage of Staphylococcus aureus: its prevalence and importance. *Bacteriol Rev* 1963;27:56-71.
10. Reagan DR, Doebbeling BN, Pfaller MA et al. Elimination of coincident Staphylococcus aureus nasal and hand carriage within tranasal application of mupirocin calcium ointment. *Ann Intern Med* 1991;114:101-6.
11. von Eiff C, Becker K, Machka K et al. Nasal carriage as a source of Staphylococcus aureus bacteremia. Study Group. *N Engl J Med*. 2001;344:11-6.
12. Wertheim HF, Vos MC, Ott A et al. Risk and outcome of nosocomial Staphylococcus aureus bacteraemia in nasal carriers versus non-carriers. *Lancet* 2004;364:703-5.
13. Wertheim HF, Melles DC, Vos MC et al. The role of nasal carriage in Staphylococcus aureus infections. *Lancet Infect Dis* 2005;5:751-62.
14. Regev-Yochay G, Dagan R, Raz M et al. Association between carriage of Streptococcus pneumoniae and Staphylococcus aureus in Children. *JAMA* 2004;292:716-20.
15. Nouwen J, Boelens H, van Belkum A, Verbrugh H. Human factor in Staphylococcus aureus nasal carriage. *Infect Immun* 2004;72:6685-8.
16. Kramer A, Schwebke I, Kampf G. How long do nosocomial pathogens persist on inanimate surfaces? A systematic review. *BMC Infect Dis* 2006;6:130.
17. Wilcox MH. Gastrointestinal disorders and the critically ill. Clostridium difficile infection and pseudomembranous colitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2003;17:475-93.
18. Kuijper EJ, van Dissel JT, Wilcox MH. Clostridium difficile: changing epidemiology and new treatment options. *Curr Opin Infect Dis* 2007;20:376-83.
19. Wilcox MH, Fawley WN. Hospital disinfectants and spore formation by Clostridium difficile. *Lancet* 2000;356:1324-33.
20. Perencevich EN, McGregor JC, Shardell M et al. Summer peaks in the incidences of gram-negative bacterial infection among hospitalized patients. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008;29:1124-31.