

Dent-O-Sept saken

Kartleggingsundersøkelser i forbindelse
med utbruddet av infeksjoner forårsaket
av *Pseudomonas aeruginosa* fra
Dent-O-Sept munnpensler

Rapport 2003:13
Nasjonalt folkehelseinstitutt

Tittel:
Dent-O-Sept saken
Kartleggingsundersøkelser i forbindelse med utbruddet av
infeksjoner forårsaket av *Pseudomonas aeruginosa* fra
Dent-O-Sept munnpensler

Publisert av :
Nasjonalt folkehelseinstitutt
Postboks 4404 Nydalen
NO-0403
Norway

Tel: 22 04 22 00
E-mail: folkehelseinstituttet@fhi.no
www.fhi.no

Omslag:
Per Kristian Svendsen

Trykk:
Nordberg Aksidenstrykkeri

Opplag:
1 000

Bestilling:
trykksak@fhi.no
Fax: +47-23 40 81 05
Tel: +47-23 40 82 00

ISSN:1503-1403
ISBN: 82-8082-055-8 trykt utgave
ISBN: 82-8082-056-6 elektronisk utgave
IN-0000-2085-1

Konklusjon	6
Sammendrag	7
Penselundersøkelsen	7
Pasientkartleggingsundersøkelsen	7
Løsningsvæskeundersøkelsen	8
Kartlegging av Dent-O-Sept munnpensler	9
Innledning	9
Dent-O-Sept	9
Kartleggingsprosessen	9
Mikrobiologisk undersøkelsesmetode	10
Økonomiske forhold	10
Resultater	10
Vurdering av <i>Pseudomonas aeruginosa</i> -funn	11
Vurdering av andre funn enn <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	11
Oppsummering	11
Pasientkartleggingsundersøkelsen	13
Sammendrag	13
Bakgrunn	13
Oppdrag	13
Organisering	14
Formål	14
Metode	14
Protokoll	14
Forløp	18
Resultater med kommentarer	18
Pseudomonas i blod og spinalvæske	18
Utbruddet	20
Diskusjon	26
Hovedfunnene oppsummert	26
Begrensninger og mulige feilkilder	26
Vurderinger	27
Konsekvenser for infeksjonsovervåking	27
Mikrobiologisk kontroll av Dent-O-Sept materiale	29
Referanser	29
Sammendrag	29
Konklusjon	29
Hensikt	29
Prinsipp for kontrollmetoder	29
Bestemmelse av totalinnhold av mikroorganismer /	
Spesifikk test på forekomst av <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	29
Antimikrobiell effekt	30
Ansvarlig	30
Utførelse og resultater	30
Test på totalinnhold av mikroorganismer i råvarer og desinfeksjonsmiddel	30
Test for spesifikk påvisning av <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	30
Antimikrobiell effekt	31
Kontroll av metodikk	33
Diskusjon	33
Resistens hos utbruddsstamme	33
Konklusjon	33
Vedlegg	34

Folkehelseinstituttet har samordnet oppklaringen av utbruddet med *Pseudomonas aeruginosa* i samarbeid med resten av helsetjenesten. Etter at sammenhengen mellom utbruddet og Dent-O-Sept munnpensler ble mistenkt, har Folkehelseinstituttet organisert og gjennomført tre kartleggingsundersøkelser, en av Dent-O-Sept munnpensler, en av omfanget av smitte blant pasienter og en av væskene som inngikk i produksjonen av Dent-O-Sept munnpensler. Rapportene fra disse tre undersøkelsene er gjengitt her.

Pensel- og pasientkartleggingsundersøkelsene slår entydig fast en sammenheng mellom Dent-O-Sept

munnpensel og smitte og sykdom hos mennesker. Selv om løsningsvæskeundersøkelsen viser at *Pseudomonas aeruginosa* ikke kan overleve i Dent-O-Sept væsken under laboratorieforhold, er utbruddstammen påvist i til sammen 76 ulike pensler fra 12 ulike produksjonsserier.

Til sammen 231 pasientene fikk påvist utbruddstammen av *Pseudomonas aeruginosa*. Av disse døde 71 pasienter mens de var innlagt og sju andre ble rapportert med følgetilstander. Alle de som døde hadde alvorlige bakenforliggende sykdommer.

Pseudomonas aeruginosa er en bakterie som i all hovedsak forårsaker infeksjoner hos personer som på forhånd er svekket. Fra november 2001 til oktober 2002 har vi opplevd det største utbruddet med *Pseudomonas aeruginosa* som noen gang registrert i Norge. Flere store kartleggingsundersøkelser ble iverksatt for i størst mulig grad å avdekke omfanget og skadevirkningene. Alle ledd i helsetjenesten og helseadministrasjonen har deltatt i det omfattende arbeidet dette har vært.

I februar 2002 oppdaget flere sykehus en mulig økning i antall infeksjoner forårsaket av *Pseudomonas aeruginosa* ved intensivavdelingene. Sammenlikning av bakteriestammer fra flere sykehus med en genteknologisk metode (pulsfelt gelelektroforese) ved Mikrobiologisk avdeling ved St Olavs hospital avslørte at pasientene var smittet av samme stamme (samme klon) av bakterien. Epi-Gen-Instituttet ved Akershus universitetssykehus fant med en annen genteknologisk metode (forsterket fragmentlengdepolymerase) utbruddsstammen hos pasienter ved flere andre sykehus. Det var lite sannsynlig at smitten hadde spredd seg utelukkende med overflyttinger av pasienter eller personale. Tilfellene ble i stedet oppfattet som en del av et utbrudd med en felles smittekilde, eventuelt med noe sekundær spredning.

Folkehelseinstituttet informerte helsetjenesten om dette funnet gjennom MSIS-rapport. Ved flere sykehus startet jakten på en mulig smittekilde. Flere helsepersonell fattet mistanke til Dent-O-Sept munnpensler, blant annet etter funn av misfargede pensler. Ved St Olavs hospital påviste man *Pseudomonas aeruginosa* av utbruddsstammen i en produksjonsserie av Dent-O-Sept. Seinere påviste andre laboratorier *Pseudomonas aeruginosa* i flere produksjonsserier av Dent-O-Sept.

Umiddelbart etter funnet ved St Olavs hospital, ble helsemyndighetene, helsetjenesten, publikum og produsenten av Dent-O-Sept den 9. april 2002 varslet av Folkehelseinstituttet. Produsenten trakk umiddelbart produktet tilbake.

Penselundersøkelsen

Etter å ha kartlagt beholdningen av Dent-O-Sept munnpensler ved ulike helseinstitusjoner ba Folkehelseinstituttet om å få undersøkt et representativt utvalg av disse fra flest mulige produksjonsserier. Alle påviste isolater av *Pseudomonas aeruginosa* ble videresendt for genotyping og sammenlikning med utbruddsstammen.

I alt organiserte og mottok Folkehelseinstituttet analyseresultater av 1565 pensler, fordelt på 149 ulike produksjonsserier. Det er analysert pensler fra før 1992 og frem til og med uke 15, 2002 hvor produksjonen stoppet. Utbruddsstammen av *Pseudomonas aeruginosa* er identifisert i 12 ulike produksjonsserier mellom uke 38, 2001 og uke 15, 2002. Totalt ble *Pseudomonas aeruginosa* identifisert i 76 av de undersøkte penslene.

I tillegg til *Pseudomonas aeruginosa* ble det funnet en del andre mikroorganismer i Dent-O-Sept munnpensler. Det ble identifisert genetisk like *Pseudomonas* sp. (ikke *aeruginosa*) fra pensler fra to ulike produksjonsserier, 06.95 og 22.99. Til sammen er over 250 pensler funnet forurenset med en eller flere typer mikroorganismer. Hovedsakelig er det identifisert Gram-positive bakterier som koagulasenegative stafylokokker, *Bacillus* sp. og mikrokokker, men også *Acinetobacter baumannii*, *Acinetobacter* sp., andre Gram-negative staver, *Streptococcus pyogenes* og gjærsopp.

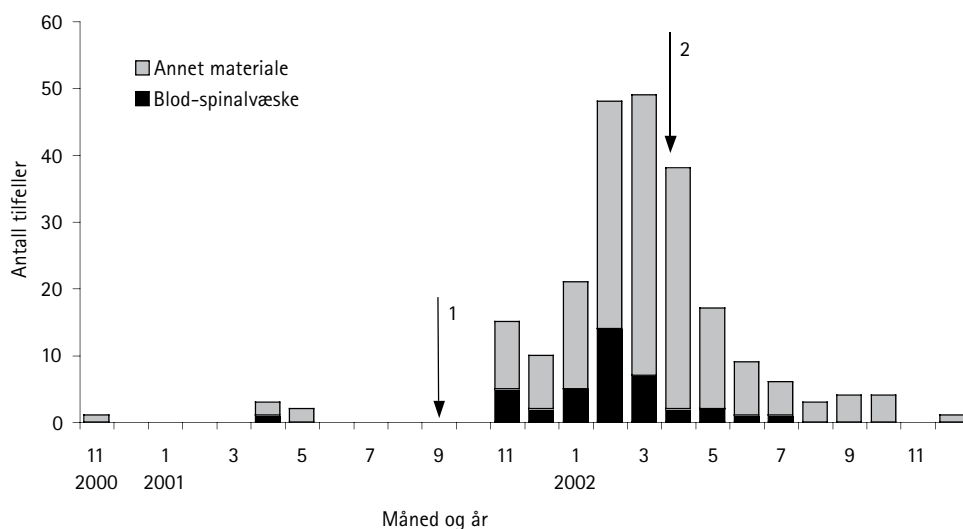
Pasientkartleggingsundersøkelsen

Til sammen 231 pasienter har fått påvist utbruddsstammen av *Pseudomonas aeruginosa*, hos 40 av disse er bakterien funnet i blod eller spinalvæske. Pasientene med utbruddsstammen har vært innlagt ved 27 ulike sykehus. St. Olavs Hospital, Ullevål universitetssykehus, Akershus universitetssykehus og Sentralsjukehuset i Rogaland har hatt flest tilfeller. Tjueto medisinske mikrobiologiske avdelinger har meldt om funn, og fem laboratorier har i tillegg detaljundersøkt bakteriestammene.

Av de 231 pasientene med utbruddsstammen av *Pseudomonas aeruginosa* døde 71 pasienter mens de var innlagt. I tillegg ble sju av pasientene rapportert med følgetilstander. Hos 21 pasienter er det sannsynliggjort andre årsaker til at pasienten døde enn *pseudomonas* infeksjonen. Hos de resterende 50 er sammenhengen mellom infeksjon og død enten sannsynliggjort, eller den er usikker fordi det ikke er mulig å trekke en sikker konklusjon på bakgrunn av foreliggende opplysninger.

Alle de 71 pasientene med utbruddsstammen som døde, hadde alvorlig bakenforliggende sykdom. Noen av de hyppigst forekommende var langt kommet kreft, alvorlig, invalidiserende hjertesykdom og lungesykdom, hjerneslag, store skader etter ulykker, diabetes og

Epidemikurven for funn av utbruddsstammen av *Pseudomonas aeruginosa* i blod-spinalvæske og i andre prøvematerialer hos pasienter. Pil 1 indikerer tidligste produksjonsuke for når utbruddsstammen ble påvist i Dent-O-Sept munnpensel og pil 2 når Dent-O-Sept munnpensel ble trukket fra markedet.



alvorlige infeksjoner med andre mikrober. Mange av dem ville selv uten pseudomonasinfeksjon hatt dårlige levetidsprogoser. Denne kartleggingsundersøkelsen har ikke hatt som målsetting å vurdere graden av eventuell levetidsforkortelse. Statens helsetilsyn har fortløpende fått beskjed om hvilke pasienter som har hatt utbruddsstammen av *Pseudomonas aeruginosa*, og om hvem som har dødd. Norsk pasientskadeerstatning har uavhengig av denne kartleggingsundersøkelsen hatt flere saker til behandling.

St. Olavs hospital var det første sykehuset som påviste en entydig sammenheng mellom Dent-O-Sept munnpensel og pseudomonasutbruddet ved funn av genotypisk identiske bakteriestammer av *Pseudomonas aeruginosa* i munnpensler og hos pasienter. Denne pasientkartleggingsundersøkelsen viser også en entydig sammenheng mellom forurensing av Dent-O-Sept munnpensler og sykdom hos pasienter. Men ikke alle pasientene er smittet direkte ved bruk av munnpenselen. Kanskje en tredel er smittet indirekte via andre gjenstander eller personer i sykehuset.

Løsningsvæskeundersøkelsen

Råvarene *Vademecum Munnvann Original*, *Glyserol og Rektifisert sprit* inngår i Dent-O-Sept løsning ved produksjon av Dent-O-Sept pensler. Desinfeksjonsmidlet FAWA Desinfect i 0,5% løsning brukes til desinfeksjon av utstyr som benyttes ved fremstilling av Dent-O-Sept pensler. Hensikten med undersøkelsen var å undersøke generell mikrobiologisk kvalitet, og spesifikt på forekomst av *Pseudomonas aeruginosa* i råvarer og

desinfeksjonsmiddel. Hensikten var også å undersøke antimikrobiell effekt av Dent-O-Sept løsning og FAWA Desinfect 0,5% overfor *Pseudomonas aeruginosa* (utbruddsstamme og referansestamme). Forsøkene ble utført i perioden juni - august 2002 ved Folkehelseinstituttet.

Det ble påvist forekomst av mikroorganismer i FAWA Desinfect; ca.1 CFU/ml i uforynnnet løsning. Det ble påvist sporedannende *Bacillus spp*: Identifikasjon viste henholdsvis *Bacillus licheniformis*, sannsynligvis 3 varianter, og *Bacillus stearothermophilus*.

Pseudomonas aeruginosa ble ikke påvist i noen av råvarene som inngår i Dent-O-Sept løsningen, eller i desinfeksjonsmidlet FAWA Desinfect.

Pseudomonas aeruginosa i laboratoriekultur av henholdsvis utbruddsstamme (fra pensel, merket 47/01) og referansestamme (ATCC 9027) overlever ikke eller formerer seg i Dent-O-Sept løsning eller i desinfeksjonsmidlet FAWA Desinfect. For utbruddsstammen ble det oppnådd 5-6 log-trinns reduksjon av tilsatt antall CFU i løpet av 15 minutter i Dent-O-Sept løsning, FAWA Desinfect 0,5% og FAWA Desinfect 0,05%. Når utbruddsstammen ble tilsatt i Dent-O-Sept løsning fortynt 1:10, ble det oppnådd 6 log-trinns reduksjon av tilsatt antall CFU i løpet av 3 - 6 timer.

For referansestamme ble det oppnådd 6 log-trinns reduksjon av tilsatt antall CFU i løpet av 15 minutter i alle de fire løsningene som ble testet.

Denne rapporten baserer seg på informasjon fra en rekke kilder. Informasjon om tilgjengelige produksjonsserier av Dent-O-Sept munnpensler er sendt fra landets sykehus, andre helseinstitusjoner og privatpersoner. Penslene er undersøkt ved landets medisinske mikrobiologiske avdelinger og laboratorier. Alle funn av *Pseudomonas aeruginosa* er detaljundersøkt med genteknologiske metoder ved Mikrobiologisk avdeling ved St. Olavs hospital, Epi-Gen-instituttet ved Akershus universitetssykehus og Mikrobiologisk avdeling ved Ullevål universitetssykehus. Arbeidet er koordinert og resultatene samlet inn og analysert ved Nasjonalt folkehelseinstitutt.

Innledning

I februar 2002 oppdaget flere sykehus en økning i antall infeksjoner forårsaket av *Pseudomonas aeruginosa* spesielt ved intensivavdelingene. Sammenlikning med en genteknologisk metode (pulsfelt gelelektroforese) av bakteriestammer fra noen av disse sykehusene ble først utført ved Mikrobiologisk avdeling ved St Olavs hospital og avslørte at pasientene var smittet av en genetisk identisk stamme (samme klon) av bakterien. Senere ble bakteriestammer fra disse og en rekke andre sykehus funnet genetisk identiske med en annen genteknologisk metode (AFLP) ved Epi-Gen-instituttet ved Akershus universitetssykehus. Etter at Mikrobiologisk avdeling ved St. Olavs hospital og Epi-Gen-instituttet ved Akershus universitetssykehus hadde påvist samme klon ved fire sykehus ble Helsedepartementet, Statens helsetilsyn og Sosial- og helsedirektoratet varslet om at det forelå et nasjonalt utbrudd.

Om kvelden den 8. april påviste Mikrobiologisk avdeling ved St Olavs hospital samme klon av *Pseudomonas aeruginosa* i uåpnede pakker av Dent-O-Sept munnpensel. St. Olavs hospital varslet Folkehelseinstituttet umiddelbart etter bakteriefunnet i penselen og den 9. april 2002 varslet Folkehelseinstituttet andre helsemyndigheter, helsetjenesten, publikum og produsenten av Dent-O-Sept. Produsenten trakk øyeblikkelig produktet tilbake.

I møte mellom Sosial- og helsedirektoratet, Statens helsetilsyn og Folkehelseinstituttet den 10. april ba direktoratet Folkehelseinstituttet utarbeide en plan for kartlegging av utbruddet. Dette dokumentet beskriver et delprosjekt i en slik plan, organiseringen og resultatene av analyse av Dent-O-Sept munnpensler.

Dent-O-Sept

Dent-O-Sept ble markedsført som en antiseptisk pensel for munnstell. Den ble benyttet i alle nivåer i helsetjenesten, inkludert til pasienter på respirator. I enkelte intensivavdelinger ble det brukt flere pensler per pasient per dag. Totalt ble det i 2001 solgt om lag en million pensler i Norge. Hver munnpensel ble pakket separat og merket med produksjonsuke og år (produksjonsserien), for eksempel betyr 38.01 at penselen er produsert i uke 38 i 2001. Produksjonsserien angir ikke hvilken av produksjonsdagene i produksjonsuken penslene er produsert. Pensler produsert før 1992 er ikke merket med produksjonsserie.

Dent-O-Sept er klassifisert som medisinsk utstyr i risikoklasse 1 i henhold til forskrift om medisinsk utstyr. Medisinsk utstyr klassifiseres i fire risikoklasser, hvor I er den laveste. For produkter i risikoklasse I er det produsenten selv som erklærer at produktet er i samsvar med kravene i direktivet og myndighetene fører tilsyn med at regelverket følges. Dent-O-Sept penslene er CE-merket som tegn på at regelverket sine krav til helse og sikkerhet er oppfylt.

Kartleggingsprosessen

Folkehelseinstituttet fikk i oppdrag å kartlegge beholdningen av Dent-O-Sept pensler ved ulike helseinstitusjoner og koordinere analyse av penslene. Vi meldte fra i MSIS-rapport uke 15/2002 og i brev 11. april til direktørene ved de norske sykehusene at vi ønsket en oversikt over hvilke produksjonsserier av Dent-O-Sept som var tilgjengelig ved ulike helseinstitusjoner. Flere medisinske mikrobiologiske avdelinger hadde allerede startet å undersøke ulike produksjonsserier av munnpenselen. I brev datert 11. april til de medisinske mikrobiologiske avdelingene ba Folkehelseinstituttet også om en oversikt over de undersøkelsene som allerede var gjort av Dent-O-Sept.

Basert på oversikten over tilgjengelige pensler ba vi helseinstitusjoner å få undersøkt et representativt utvalg, fra flest mulig produksjonsserier. I utgangspunktet var det ønskelig å få undersøkt totalt 10 pensler fra hver produksjonsserie, fortrinnsvis fem fra to ulike sykehus i ulike helseregioner. Ved å undersøke produksjonsserier fra to ulike helseregioner økte sjansen for at pensler fra ulike produksjonsdager i produksjonsuken ble undersøkt. Hvis en produksjonsserie bare ble rapportert fra

ett sykehus ble det bedt om å undersøke 10 pensler. Av produksjonsserier hvor det fantes færre enn 10 pensler, ble de tilgjengelige munnpenslene undersøkt. Det var først og fremst uåpnede poser av Dent-O-Sept som var ønsket undersøkt. Dersom det ved generell dyrkning ble funnet andre mikroorganismer, skulle disse resultatene også meldes. Alle analyseresultater av Dent-O-Sept pensler ble rapporter til Folkehelseinstituttet.

Positive pasientprøver med *Pseudomonas aeruginosa* er identifisert fra uke 20, 2001. For om mulig å finne utbruddsstammen, ble ytterligere pensler fra første halvdel av 2001 undersøkt.

Mikrobiologisk undersøkelsesmetode

Penslene ble undersøkt ved det lokale laboratoriet helseinstitusjonen bruker. Penselen ble strøket ut på laktose- og blod-agarskåler, mens den ble rotert, slik at alle sider av skumgummien på penselen berørte agaren. Det ble bedt om at Gram-negative stavbakterier, *Staphylococcus aureus*, streptokokker og enterokokker ble rendyrket og fryst. Andre bakterier, som Gram-positiv blandingsflora (mikrokokker og koagulase negative stafylokokker), *Bacillus*, ble notert og rapportert.

Alle påviste isolater av *Pseudomonas aeruginosa* ble videresendt for genotyping og sammenlikning med utbruddsstammen ved ett eller flere av følgende laboratorier: Mikrobiologisk avdeling ved St. Olavs hospital, Epi-Gen-instituttet ved Akershus universitetssykehus og Mikrobiologisk avdeling ved Ullevål universitetssykehus. Som referansestamme valgte man å bruke den stammen av *Pseudomonas aeruginosa* som ble funnet ved St. Olav Hospital 8. april 2002 fra Dent-O-Sept produksjonsserie 47.01 (kalt "utbruddsstammen").

Økonomiske forhold

Utgifter til den primære dyrkingen ble dekket av det enkelte sykehus. Utgifter til verifikasjon av *Pseudomonas aeruginosa* med genotypiske metoder ble dekket av Folkehelseinstituttet etter skriftlig avtale med de tre ovennevnte laboratoriene.

Resultater

Folkehelseinstituttet fikk meldt produksjonsserier fra 63 helseinstitusjoner og 20 privatpersoner. Fra seks av helseinstitusjonene ble det meldt at de ikke hadde brukt Dent-O-Sept og fra fem helseinstitusjoner ble det rapportert at alle penslene var blitt kastet umiddelbart etter at utbruddsårsaken var kjent.

I alt organiserte og mottok Folkehelseinstituttet analyseresultater av 1565 pensler, fordelt på 149 ulike produksjonsserier. Det er analysert pensler fra før 1992 og frem til og med uke 15, 2002. Det ble analysert 132 pensler fra 7 ulike produksjonsserier i 2002, 449 pensler fra 26 produksjonsserier i 2001 og 286 pensler fra 23 produksjonsserier i 2000. Fra årene 1997 til 2000 ble det fra hvert år analysert mellom 139 og 181 pensler og fra 1995- 1996 ble det henholdsvis analysert 64 og 63 pensler. Fra årene før 1995 er det analysert færre enn 20 pensler per år. I vedlagte Tabell 1 er det beskrevet hvilke produksjonsserier og antall pensler fra disse som er blitt analysert.

Utbruddsstammen av *Pseudomonas aeruginosa* er identifisert i 12 ulike produksjonsserier mellom uke 38, 2001 og uke 15, 2002 (Tabell 1). *Pseudomonas aeruginosa* er ikke funnet i produksjonsserier av Dent-O-Sept pensler før uke 38, 2001. Dent-O-Sept produksjonen ble stoppet i uke 15, 2002. Totalt ble *Pseudomonas aeruginosa* identifisert i 76 pensler. Ikke alle funn av *P. aeruginosa* ble videre genotypet. Det ble vurdert som tilstrekkelig å identifisere at minst en pensel med *P. aeruginosa* i en produksjonsserie var identisk med utbruddsstammen. Alle *P. aeruginosa* som ble sendt til genotyping viste seg identisk med utbruddsstammen.

Utbruddsstammen er også identifisert i prøver fra fem pasienter i tidsrommet april/mai, 2001 (rundt uke 20). Siden *Pseudomonas aeruginosa* først er identifisert i fra produksjonsserie 38.01, ble det etterspurt flere pensler til undersøkelse fra de første 22 ukene i 2001. Det var kun ni av produksjonsseriene i denne tidsperioden som det var mulig å analysere flere enn ti pensler fra. Det ble ikke identifisert *Pseudomonas aeruginosa* i noen av penslene fra første halvdel av 2001.

I tillegg til *Pseudomonas aeruginosa* ble det funnet en del andre mikroorganismer i Dent-O-Sept penslene. Det ble identifisert *Pseudomonas* sp. (ikke *aeruginosa*) fra pensler fra to ulike produksjonsserier. Disse ble genotypet ved Akershus universitetssykehus. *Pseudomonas* fra disse to produksjonsseriene, henholdsvis produksjonsserie 06.95 (i en pensel) og 22.99 (i ni pensler), var genetisk like.

Til sammen er over 250 pensler funnet forurenset med en eller flere typer mikroorganismer. Hovedsakelig – og særlig fra de eldste seriene – er det identifisert Gram-positive bakterier som koagulase negative stafylokokker, *Bacillus* sp. og mikrokokker. I pensler fra 05.2001 er det funnet *Acinetobacter baumannii* og fra 17.2001 *Acinetobacter* sp. Andre Gram-negative staver er funnet i pensler fra 12.01 og 36.99. I én pensel fra produksjonsserie 39.96 levert av en privatperson ble det funnet *Streptococcus pyogenes*. I tillegg er det funnet muggsopp eller gjærsopp i mer enn ti pensler fra 1997–2001.

Vurdering av *Pseudomonas aeruginosa*-funn

Undersøkelsene av Dent-O-Sept penslene har vist at utbruddsbakterien kun er funnet i produksjonsserier fra 38.01 til 15.02. Ut fra disse analysene kan det tyde på at utbruddet begrenses i tid fra slutten av 2001 til begynnelsen av 2002. Det er imidlertid kjent at utbruddet strekker seg så langt tilbake som til april/mai 2001, hvor utbruddsstammen er identifisert i prøver fra pasienter. Det er igangsatt en større kartlegging av infeksjoner forårsaket av *P. aeruginosa* hos pasienter og de endelige resultatene vil foreligge mot slutten av 2002 eller i 2003. Det er mulig at denne kartleggingen vil vise at utbruddet strekker seg lengre bak i tid enn april 2001. Utbruddsstammen ble ikke funnet i alle seriene produsert mellom uke 38, 2001 og uke 15, 2002 og heller ikke i alle undersøkte pensler i en ukesproduksjon. Det at *P. aeruginosa* ikke er identifisert i produksjonsserier før uke 38, 2001 utelukker ikke at pensler produsert før dette kan ha vært forurenset. *P. aeruginosa* er en obligat aerob bakterie som vil gå til grunne uten tilgjengelig oksygen. Dersom posene som Dent-O-Sept munnpenslene ble oppbevart i forble lufttette, kan man anta at eventuelle bakterier av *P. aeruginosa* etter hvert forbrente oksygenet i posen og gikk til grunne. Følgelig vil det etter en tid ikke lengre være mulig å oppdage bakterien ved dyrkningsforsøk. Fravær av *Pseudomonas aeruginosa* i tidligere produksjonsserier kan derfor skyldes 1) at pensler produsert i denne perioden ikke var forurenset eller 2) at bakteriene ikke har overlevd da oksygenet inni posen etter noen måneder eller år tok slutt.

P. aeruginosa ble ikke funnet i alle undersøkte pensler fra en forurenset produksjonsserie. Pensler produsert på ulike dager i en produksjonsuke og over timer hver produksjonsdag, merkes med samme produksjonsserie. Dette er en mulig forklaring på at ikke alle penslene i en serie er forurenset.

Vurdering av andre funn enn *Pseudomonas aeruginosa*

Dent-O-Sept er ikke et sterilt produkt. Det er derfor ikke uventet at det var oppvekst av en del mikroorganismer i penslene. De fleste av de mikroorganismer som er identifisert i Dent-O-Sept penslene, inkludert *Pseudomonas aeruginosa*, utgjør vanligvis ikke noe helsemessig problem for friske personer, men kan i sjeldne tilfeller gi infeksjonssykdommer hos alvorlig svekkede pasienter. Det kan derfor ikke utelukkes at også de andre mikroorganismene som er identifisert i produksjonsserier av Dent-O-Sept kan ha forårsaket en sykehusinfeksjon, men dette har neppe skjedd i mange tilfeller.

Funnet av to identiske *Pseudomonas sp.* (ikke *aeruginosa*) fra henholdsvis 1995 og 1999 var uventet. Bakteriene er isolert fra munnpensler fra to ulike sykehus. Det er derfor lite sannsynlig at bakterien er påført penslene under lagring ved sykehuset. Funnet tilsier at også andre bakterier enn utbruddsstammen kan ha vært tilstede over lengre tid i produksjonsprosessen av Dent-O-Sept munnpensler. I hvilken grad også disse genetisk like *pseudomonas*-bakteriene har forårsaket infeksjon er vanskelig å fastslå.

I eldre produksjonsserier av Dent-O-Sept penslene er det hovedsakelig funnet Gram-positive bakterier. Dette er ikke uventet da slike bakterier vanligvis er mer robuste enn de Gram-negative. Tolkningen av funnet av *Streptococcus pyogenes* i en enkel pensel er usikkert. Selv om posen virket hel ved ankomst og åpning kan en ikke utelukke senere kontaminasjon.

Oppsummering

Utbruddsstammen av *P. aeruginosa* er funnet i produksjonsserier mellom 38.01 og 15.02. *P. aeruginosa* er en obligat aerob bakterie som lett går til grunne i lufttette poser. Det at en ikke har funnet noen *P. aeruginosa* i pensler produsert før uke 38, 2001 betyr derfor ikke at utbruddsbakterien ikke har vært til stede også i eldre pensler.

Tabell 1. Mikrobielle forurensinger av ulike produksjonsserier av Dent-O-Sept munnpensler

Produksjons-uke og -år (serienummer)	Antall pensler undersøkt	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Andre funn
15.02	12	12	
11.02	23	1	2: KNS*, 3: Bacillus sp., 7: Gram pos. bl., 1: Hvite staph.,
08.02	12	0	3: KNS, 1: Mikrokokk, 1: Difteroide stav, 3: Gram pos. bl
07.02	14	0	2: KNS, 3: Bacillus sp., 4: Difteroide staver, 3: Staph. Albus, 1: Staph. Aureus, 1: mikrokokk
06.02	19	2	2: Bacillus sp., 10: Gram pos. bl., 1: Hvite staph., 1: enterokokk, 1: Stafylokokk
05.02	37	2	7 KNS, 2: Bacillus sp., 4: Mikrokokker, 8: Gram pos. bl., 3: Hvite staph., 2: Blandingsflora
04.02	15	10	
51.01	25	5	7: Gram pos. bl., 1: koloni bevegelige staver
50.01	20	1	5: Bacillus sp., 5: Mikrokokker, 6: Gram pos. bl.
48.01	1	0	
47.01	32	16	9: Bacillus sp., 3: Gram neg. staver, 1: Hvite staph.
45.01	11	0	2: Bacillus sp., 3: Mikrokokker
43.01	16	5	1: Mikrokokk
42.01	13	1	1: Bacillus sp., 2: Gram pos. kokker, 7: Blandingsflora, 1: Staph?
41.01	28	18	1: KNS, 3: Bacillus sp.
39.01	15	0	1: KNS, 2: Bacillus sp., 2: Mikrokokker, 1: Gram pos. bl., 1: Strept. Equisimilis-gr G., 1: Muggsopp
38.01	26	3	2: KNS, 1: Bacillus sp., 1: Mikrokokk, 2: Hvite staph., 1: Gjærsopp
36.01	21	0	1: Mikrokokk, 3: Gram pos. bl., 1: Enterokokk, 1: Sopp
34.01	34	0	4: Bacillus sp., 1: Mikrokokker, 2: Gram pos. bl., 1: Hvite staph.
29.01	2	0	2: Mikrokokker, 2: Hvite staph.
27.01	16	0	1: Bacillus sp.
24.01	21	0	1: Bacillus sp., 3: Mikrokokker, 2: Gram pos. bl.
22.01	11	0	3: KNS
19.01	13	0	
18.01	17	0	
17.01	18	0	1: KNS, 1: Bacillus sp., 1: Gram pos. bl., 3: Hvite staph., 1: Streptokokk (alfahem), 1: Acintobacter sp.
13.01	14	0	2 KNS, 2: Bacillus sp.,
12.01	10	0	1: KNS, 3: Bacillus sp., 1: Gram neg. stav.
11.01	10	0	
09.01	11	0	1: Bacillus sp., 2: Hvite staph.
07.01	29	0	5: KNS, 2: Gram pos. bl.
05.01	21 ¹	0	2: KNS, 3: Bacillus sp., 5: Hvite staph., 2: Gjærsopp, 2: Acintobacter baumanii
04.01	14	0	2: KNS, 3: Bacillus sp.
Totalt 2000	286	0	21: KNS, 11: Bacillus sp., 5: Hvite staph., 3: Staph. Aureus, 2: Mikrokokker, 1: Gjærsopp, 1: Muggsopp, 1: Candida albicans
Totalt 1999	164	0	9: KNS, 7: Bacillus, 2: Hvit staph., 2: gram pos. sporedannende, 1: Gram neg. stav., 1: Staph. Aureus, 1: Gjærsopp, 1: Pseudomonas sp.
Totalt 1998	181	0	5: KNS, 7: Bacillus sp., 3: Mikrokokker, 1: Hvit staph., 1: Gram pos. blanding, 1: Gjærsopp, 2: Muggsopp
Totalt 1997	139	0	9: KNS, 2: Gram pos. blanding, 2: Hvite staph., 1: Staph. Albus, 7: Bacillus sp., 1: Mikrokokk, 1: Gjærsopp, 1: Muggsopp
Totalt 1996	63	0	1: Streptococcus pyogenes
Totalt 1995	64	0	1: KNS, 1: Bacillus sp., 1: Mikrokokk, 2: Hvite staph., 2: enterokokker, 11: Staph. Aureus, 1: Pseudomonas sp. (ikke aeruginosa)
Totalt 1994	24	0	
Totalt 1993	11	0	
1992 og eldre	52	0	5: Bacillus sp., 1: Mikrokokk, 1: Hvit staph.

* KNS: Koagulasenegative stafylokokker

¹ 5 av de undersøkte penslene var fra åpne pakker

Sammendrag

Pseudomonas aeruginosa er en bakterie som i all hovedsak forårsaker infeksjoner hos personer som på forhånd er svekket. Fra november 2001 til oktober 2002 har vi hatt det største utbruddet med *Pseudomonas aeruginosa* noen gang registrert i Norge. En omfattende kartleggingsundersøkelse ble iverksatt for i størst mulig grad å avdekke omfanget og skadevirkningene. Alle ledd i helsetjenesten og helseadministrasjonen har deltatt i det omfattende arbeidet dette har vært.

Til sammen 231 pasienter har fått påvist utbruddsstammen av *Pseudomonas aeruginosa*, hos 40 av disse er bakterien funnet i blod eller spinalvæske. Pasientene med utbruddsstammen har vært innlagt ved 27 ulike sykehus. St. Olavs Hospital, Ullevål universitetssykehus, Akershus universitetssykehus og Sentralsjukehuset i Rogaland har hatt flest tilfeller. Tjueto medisinsk mikrobiologiske avdelinger har meldt om funn, og fem laboratorier har i tillegg detaljundersøkt bakteriestammene.

Av de 231 pasientene med utbruddsstammen av *Pseudomonas aeruginosa* døde 71 pasienter mens de var innlagt. I tillegg ble sju av pasientene rapportert med følgetilstander. Hos 21 pasienter er det sannsynliggjort andre årsaker til at pasienten døde enn pseudomonasinfeksjonen. Hos de resterende 50 er sammenhengen mellom infeksjon og død enten sannsynliggjort, eller den er usikker fordi vi har for lite opplysninger til å trekke en sikker konklusjon.

Alle de 71 pasientene med utbruddsstammen som døde, hadde alvorlig bakenforliggende sykdom. Noen av de hyppigst forekommende var langtkommet kreft, alvorlig, invalidiserende hjertesykdom og lungesykdom, hjerneslag, store skader etter ulykker, diabetes og alvorlige infeksjoner med andre mikrober. Mange av dem ville selv uten pseudomonasinfeksjon hatt dårlige levetidspåsyn. Denne kartleggingsundersøkelsen har ikke hatt som målsetting å vurdere graden av eventuell levetidsforkortelse. Statens helsetilsyn har fortløpende fått beskjed om hvilke pasienter som har hatt utbruddsstammen av *Pseudomonas aeruginosa*, og om hvem som har dødd. Norsk pasientskadeerstatning har uavhengig av denne kartleggingsundersøkelsen hatt flere saker til behandling.

St. Olavs hospital var det første sykehuset som påviste en entydig sammenheng mellom Dent-O-Sept munnpensel og pseudomonasutbruddet ved funn av genotypisk identiske bakteriestammer av *Pseudo-*

monas aeruginosa i munnpensler og hos pasienter. Denne pasientkartleggingsundersøkelsen viser også en entydig sammenheng mellom forurensing av Dent-O-Sept munnpensler og sykdom hos pasienter. Men ikke alle pasientene er smittet direkte ved bruk av munnpenselen. Kanskje en tredel er smittet indirekte via andre gjenstander eller personer i sykehuset.

Bakgrunn

I februar 2002 oppdaget flere sykehus en mulig økning i antall infeksjoner forårsaket av *Pseudomonas aeruginosa* ved intensivavdelingene. Sammenlikning av bakteriestammer fra flere sykehus med en genteknologisk metode (pulsfelt gelelektroforese) ved Mikrobiologisk avdeling ved St Olavs hospital avslørte at pasientene var smittet av samme stamme (samme klon) av bakterien. Epi-Gen-Instituttet, Akershus universitetssykehus fant med en annen genteknologisk metode (forsterket fragmentlengdepolymorfisme) utbruddsstammen ved flere andre sykehus. De to metodene er sammenliknet og funnet likeverdige med hensyn på å identifisere utbruddsstammen. Det var lite sannsynlig at smitten hadde spredd seg utelukkende med overflyttinger av pasienter eller personale. Tilfellene ble i stedet oppfattet som en del av et felleskildeutbrudd, eventuelt med sekundær spredning.

Folkehelseinstituttet informerte helsetjenesten om dette funnet gjennom MSIS-rapport. Ved flere sykehus startet jakten på en mulig smittekilde. Flere helsepersonell fattet mistanke til Dent-O-Sept munnpensler, blant annet etter funn av misfargede pensler. Ved St Olavs hospital påviste man *Pseudomonas aeruginosa* av utbruddsstammen i en produksjonsserie av Dent-O-Sept. Seinere påviste andre laboratorier *Pseudomonas aeruginosa* i flere produksjonsserier av Dent-O-Sept. Se egen rapport om denne undersøkelsen.

Umiddelbart etter funnet ved St Olavs hospital, ble helsemyndighetene, helsetjenesten, publikum og produsenten av Dent-O-Sept den 9. april 2002 varslet av Folkehelseinstituttet. Produsenten trakk umiddelbart produktet tilbake.

Oppdrag

Sosial- og helsedirektoratet ba i brev av 24. april 2002 Folkehelseinstituttet om en oppsummerende beskrivelse og vurdering av smitteveiene for *Pseudomonas aeruginosa* og eventuelt vurdering av smittesituasjonen

ved norske sykehus. Statens helsetilsyn ba i brev av 14. juni 2002 Folkehelseinstituttet om å foreta en nærmere beskrevet kartlegging som sakkyndig for Helsetilsynet. Kartleggingen var ansett nødvendig for at Helsetilsynet skulle løse sine tilsynsoppgaver. Datatilsynet ga Folkehelseinstituttet konsesjon til å opprette et pasientregister for denne kartleggingen.

Organisering

Prosjektet har vært ledet av Folkehelseinstituttet ved Avdeling for infeksjonsovervåking og har vært utført i samarbeid med Mikrobiologisk avdeling ved Ullevål universitetssykehus, Sykehushygienisk avdeling ved St Olavs hospital, Sykehushygienisk avdeling ved Akershus universitetssykehus, Statens helsetilsyn og Sosial- og helsedirektoratet.

Prosjektet har vært ledet av overlege Bjørn G. Iversen med avdelingsdirektør Preben Aavitsland ved Folkehelseinstituttet som prosjektansvarlig. Avdelingsoverlegene Trond Jacobsen, St Olavs hospital, Geir Bukholm, Akershus universitetssykehus og Kjetil Melby, Ullevål universitetssykehus har deltatt i prosjektets styringsgruppe. Folkehelseinstituttet har også benyttet en rekke andre medarbeidere i arbeidet med prosjektet.

Formål

Folkehelseinstituttet har fått oppdrag i forbindelse med kartlegging av *Pseudomonas aeruginosa* både av Sosial- og helsedirektoratet og Statens helsetilsyn. Dette prosjektet er utarbeidet for å løse de oppdrag vi har fått i tråd med mandat for disse.

Det er ikke mulig å fastslå det totale omfanget av infeksjoner som følge av forurensingen av Dent-O-Sept. Omfanget av de bekreftede tilfellene av de alvorligste sykdomsformene – bakteriemi og meningitt – er mulig å kartlegge. I tillegg kan en kasus-beskrivelse av de tilfeller der utbruddsstammen har blitt isolert fra annet prøvemateriale enn blod eller spinalvæske gi ekstra informasjon som kan bedre kunnskapen om utbrudd forårsaket av *Pseudomonas*.

Det vil imidlertid ikke være mulig i det enkelte tilfelle å slå fast om smitten har skjedd direkte fra munnpensler eller indirekte via andre pasienter, utstyr og personale.

For å kunne si at utbruddet er over er det viktig å fastslå at utbruddsstammene ikke lenger kan isoleres fra pasienter på helseinstitusjoner i Norge. Dette vil være til hjelp ved en evaluering av hygienerutinene i forbindelse med dette utbruddet. En kartlegging av hvor lenge utbruddsstammen er tilstede på de ulike avdelingene etter at den opprinnelige smitekilden ble fjernet, kan også gi et inntrykk av smittespredningen og fordelingen mellom direkte smitte fra munnpenslene og indirekte smitte ved krysskontaminering. På grunn av metodebegrensninger vil imidlertid denne vurderingen bli usikker.

Formålene med prosjektet har derfor vært å:

- A. kartlegge forekomst av alvorlige infeksjoner forårsaket av *Pseudomonas aeruginosa* i Norge 1992-1998, dvs. før utbruddet,
- B. beskrive insidensen av bakteriemi og meningitt med de genotyper av *Pseudomonas aeruginosa* som har vært påvist i Dent-O-Sept. For hver genotype beskrive utbruddet etter tid, sted og karakteristika ved pasientene, inkludert følgetilstander og død,
- C. beskrive alle pasienter der utbruddsstammen har blitt isolert fra annet prøvemateriale enn blod og spinalvæske for slik å få et bilde av alvorlighetsgraden av infeksjonene og karakteristika ved pasientene som ble rammet,
- D. kartlegge om utbruddsstammene fortsatt kan isoleres fra pasienter ved helseinstitusjoner i Norge etter at Dent-O-Sept munnpensler er fjernet fra markedet.

Undersøkelsen hatt også hatt som formål å vurdere sammenhengen mellom bruk av Dent-O-Sept munnpensel og infeksjon med utbruddsstammen, og å kartlegge en del andre risikofaktorer for infeksjon med utbruddsstammen.

Metode

Protokoll

Hver av problemstillingene A-D ble søkt løst i et delprosjekt:

- A. For formål A ba vi de medisinske mikrobiologiske avdelingene sende en liste over alle isolater av *Pseudomonas sp.* fra blod eller spinalvæske i perioden 1992 -1998 til Folkehelseinstituttet
- B. For formål B ba vi de medisinske mikrobiologiske avdelingene sende en liste over alle isolater av *Pseudomonas sp.* fra blod eller spinalvæske i perioden 1. januar 1999 - 1. juni 2002 til Folkehelseinstituttet. Folkehelseinstituttet utførte en beskrivende studie, en kasserie, av pasienter med bakteriemi (bakterier i blodet) og meningitt forårsaket av visse genotyper av *Pseudomonas aeruginosa* i Norge i perioden 1. januar 1999 - 1. juni 2002. De medisinske mikrobiologiske avdelingene ble bedt om å sende ett isolat fra blod- eller spinalvæske per pasient til genotyping
- C. For formål C utførte vi en beskrivende studie av pasienter som har fått påvist visse genotyper av

Pseudomonas aeruginosa fra annet prøvemateriale enn blod og spinalvæske i Norge i perioden 1. januar 2001 – 1. juni 2002. De medisinske mikrobiologiske avdelingene ble bedt om å sende ett isolat per pasient til genotyping. Dersom isolatet viste seg å tilhøre utbruddsstammen, ble laboratoriene bedt om å sende melding om dette til Folkehelseinstituttet. Kopi av prøvesvar ble også bedt sendt Folkehelseinstituttet fra laboratoriet som utførte genotypingen.

D. For formål D ba vi de medisinske mikrobiologiske avdelingene om sende ett isolat av *Pseudomonas* sp. fra hver pasient til genotyping. Dette gjaldt isolater fra

- blod og spinalvæske
- luftveier (ikke ytre øre) fra pasienter på intensivavdelinger
- annet materiale (sår, urinveier e.a.) dersom bakterien ble isolert i renkultur fra et infeksjonsfokus

Dersom isolatet viste seg å tilhøre en av utbruddsstammene, ble laboratoriene bedt om å sende melding om dette til Folkehelseinstituttet. Kopi av prøvesvar ble også bedt sendt Folkehelseinstituttet fra laboratoriet som utførte genotypingen.

Dette delprosjektet startet 1. juni 2002 og pågikk ut året 2002.

Folkehelseinstituttet sendte for delprosjekt B, C og D ut et standardisert spørreskjema til helseinstitusjonene der pasienten som fikk påvist aktuelle genotype, var innlagt ved prøvetaking.

Datakilder

Pseudomonas aeruginosa forårsaker ikke noe særegent sykdomsbilde som ingen andre smittestoffer kan forårsake. Diagnosen *Pseudomonas aeruginosa*-infeksjon eller -kolonisering kan ikke stilles ved klinisk undersøkelse, men krever undersøkelse av prøvemateriale fra pasienten ved et medisinsk mikrobiologisk laboratorium. Det betyr at identiteten til alle personer som noen gang har fått påvist *Pseudomonas aeruginosa*-infeksjon eller -kolonisering, fins i datasystemene til de medisinske mikrobiologiske avdelingene. De medisinske mikrobiologiske avdelingene er derfor primærkilden til data om forekomsten av slike infeksjoner.

Pseudomonas sp. blir imidlertid ikke rutinemessig karakterisert med genteknologiske metoder. Uten slike undersøkelser er det ikke mulig å slå fast om den aktuelle bakterien er den samme som den som er påvist i Dent-O-Sept. Ved bakteriemier og meningitter er bakteriene frosset ned i laboratoriet og kan tas fram for nærmere analyser slik at det er mulig å slå fast om pasienten var smittet av den samme bakteriestammen som ble påvist i Dent-O-Sept.

Pasientens behandlende lege, som regel ved en sykehusavdeling, har opplysninger om pasientens sykdomsforløp, behandling og resultatet av behandlingen.

Opplysninger fra både laboratorier og leger er av interesse slik at datainnsamlingen må omfatte begge kilder. Dette har Folkehelseinstituttet god erfaring med gjennom Meldingssystem for smittsomme sykdommer (MSIS) som er basert nettopp på en slik todelt datainnsamlingsprosedyre.

Laboratoriemetoder

Pseudomonas aeruginosa kan karakteriseres nærmere og inndeles i stammer (kloner eller genotyper) ved flere genteknologiske metoder som bygger på analyse av bakteriens arvestoff (DNA).

Ved pulsfelt gelelektroforese (PFGE) spaltes først bakteriens DNA i fragmenter ved hjelp av et såkalt restriksjonsenzym. Antallet fragmenter som dannes, og lengden på fragmentene varierer mellom ulike stammer av bakterien. Fragmentene separeres ved elektroforese i en gel. For å oppnå best mulig separasjon av fragmentene brukes elektroforese der strømmen pulserer og skifter retning, derav navnet "pulsfelt". Når prosessen er ferdig, farges gelen slik at mønsteret av DNA-fragmentene blir synlig. DNA-mønsteret ser ut som en strekkode og brukes til å skille mellom ulike stammer. Hele prosessen kan ta flere dager, ofte opptil en uke.

Ved forsterket fragmentlengdepolymerase (AFLP) brukes også ett eller to restriksjonsenzymmer for å spalte bakteriens DNA i fragmenter. Enkelte av fragmentene mangfoldiggjøres deretter i en prosess som kalles polymerasekjedereaksjon (PCR). I løpet av denne prosessen blir fragmentene merket med et fluorescerende stoff. Antallet og lengden av fragmentene varierer mellom ulike stammer av bakterien. Fragmentene separeres ved elektroforese i et kapillærrør i et eget apparat der alle fluorescerende fragmenter registreres ved hjelp av laser. DNA-mønsteret blir synlig som en kurve med topper for hvert enkelt DNA-fragment. Antallet og fordelingen av slike topper er karakteristisk for hver bakteriestamme. Prosessen kan gjennomføres i løpet av få dager.

Håndtering av laboratorieprøver til genotypisk undersøkelse

Det enkelte laboratorium sendte bakteriestammer av *Pseudomonas aeruginosa* til genotyping som det ble bedt om i brev til laboratoriene. Hvert laboratorium oversendte stammer etter avtale med tildelt referanselaboratorium. Dersom et bakterieisolat allerede var genotypet ved et av de fem – i denne sammenhengen oppnevnte referanselaboratoriene – trengte laboratoriet ikke sende stammen på nytt. Det gjaldt også hvis det var genotypet ved et annet referanselaboratorium enn det nå tildelte.

Referansestammen funnet ble sammenliknet med var den som ble identifisert ved St. Olavs hospital

8. april 2002 i Dent-O-Sept munnpensel med produktionsnummer 47.01.

AFLP

Akershus universitetssykehus kvalitetssikret sin protokoll for genotyping av *Pseudomonas aeruginosa* og genotypet alle stammene etter denne og med de kriteriene for diskriminering som er fastsatt i deres protokoll. Isolater i grenseområdet for AFLP skulle sendes til St. Olavs hospital for PFGE.

PFGE

Referanselaboratorier som genotypet stammer av *Pseudomonas aeruginosa* med PFGE gjorde det etter protokoll beskrevet av St. Olavs hospital. Kvalifisering av metodens diskrimineringsevne ble gjort parallelt med de erfaringene en trakk under gjennomføring av undersøkelsen. Isolater av *Pseudomonas aeruginosa* som ikke lot seg genotype med PFGE skulle sendes Akershus universitetssykehus for undersøkelse med AFLP. Resultatene av PFGE-undersøkelse ved de fire referanselaboratoriene skulle sammenliknes ved St. Olavs hospital.

Datainnsamling

Folkehelseinstituttet har god kontakt med de medisinske mikrobiologiske avdelingene, sykehusene og landets leger gjennom MSIS. Infeksjoner med *Pseudomonas aeruginosa* er imidlertid ikke meldingspliktige. Data om slike infeksjoner ble derfor hentet inn særskilt. De ulike delprosjektene foregikk til dels parallelt:

Delprosjekt A

1. Folkehelseinstituttet sendte et brev til landets 24 medisinske mikrobiologiske avdelinger og laboratorier og beskrev undersøkelsen og oppdraget til avdelingene samt hjemmelsgrunnlaget. Informasjon ble også sendt til landets sykehus.
2. Avdelingene ble bedt om å sende Folkehelseinstituttet lister over alle isolater fra blodkultur og spinalvæske av *Pseudomonas sp.* fra og med 1992 til og med 1998. Listene skulle inneholde pasientens initialer eller annen kode, kjønn, fødselsmåned og -år, laboratoriets løpenummer, prøvemateriale, prøvetakingsdato, rekvirent, resultat (dvs. navn på bakterien) og opplysninger om laboratoriet hadde tatt vare på bakteriestammen eller ikke. Listene ble i tillegg bedt levert på diskett i et vanlig filformat.
3. Folkehelseinstituttet opprettet en database for disse pasientene med de angitte variablene.

Delprosjekt B

4. Avdelingene ble bedt om å sende Folkehelseinstituttet lister over alle isolater fra blodkultur og spinalvæske av *Pseudomonas sp.* fra 1. januar 1999 og til og med 1. juni 2002. Listene skulle inneholde pasi-

entens navn, fødselsnummer (dvs. fødselsdato pluss personnummer), prøvemateriale, prøvetakingsdato, rekvirent, resultat (dvs. navn på bakterien) og opplysninger om laboratoriet hadde tatt vare på bakteriestammen eller ikke. Vi ba om at listene skulle leveres på diskett i et vanlig filformat. Avdelingene ble også bedt om å tine alle sine nedfrosne isolater av *Pseudomonas aeruginosa* fra blodkultur og spinalvæske for perioden 1999 til og med 1. juni 2002 og sende disse til et angitt referanselaboratorium (St Olavs hospital, Akershus universitetssykehus, Ullevål universitetssykehus, Haukeland universitetssykehus og Rikshospitalet). Isolaten skulle følges av full pasientidentitet.

5. Disse fem laboratoriene meldte resultatet av undersøkelsen til Folkehelseinstituttet og den mikrobiologiske avdelingen.
6. Folkehelseinstituttet føyde disse data til databasen nevnt i punkt 3.
7. Med utgangspunkt i listene nevnt i punkt 4 sendte Folkehelseinstituttet et forklarende brev og et opplysningsskjema om hver pasient med blodkultur- eller spinalvæskeisolat fra 1999 til 1. juni 2002 til sjeflegen ved det sykehus som hadde rekvirert prøven, eller til behandlende lege dersom pasienten var utenfor sykehus.
8. Sjeflegene skulle sørge for at skjemaene ble fylt ut, eventuelt ved hjelp av det sykehushygieniske personellet, og deretter sendt Folkehelseinstituttet. En kopi av skjemaet skulle legges i pasientens journal.
9. Folkehelseinstituttet føyde disse data til databasen nevnt i punkt 3.

Delprosjekt C

10. Avdelingene ble også bedt om å sende inn alle nedfrosne isolater av *Pseudomonas sp.* for perioden 2001 – 1. juni 2002 fra **annet prøvemateriale** enn blod og spinalvæske til genotyping tilsvarende som punkt 4. Hvis utbruddsstammen ble påvist, skulle dette meldes til Folkehelseinstituttet med informasjon om pasientens navn, fødselsnummer (dvs. fødselsdato pluss personnummer), prøvemateriale, prøvetakingsdato, rekvirent og opplysning om bakterien er funnet i renkultur og – dersom det var tilgjengelig – om prøven var tatt fra et infeksjonsfokus. Det totale antallet prøver som ble sendt til genotyping fra hvert laboratorium skulle også meddeles Folkehelseinstituttet.
11. Folkehelseinstituttet sendte et forklarende brev og et opplysningsskjema for hver pasient med utbruddsstammen til sjeflegen ved det sykehus som hadde rekvirert prøven, eller til den aktuelle legen dersom pasienten var utenfor sykehus.
12. Sjeflegene skulle sørge for at skjemaene ble fylt ut, eventuelt ved hjelp av det sykehushygieniske personellet, og deretter sendt Folkehelseinstituttet. En kopi av skjemaet skulle legges i pasientens journal.

Delprosjekt D

13. I tiden etter prosjektstart var det ønskelig å genotpe visse isolater av *Pseudomonas* sp. til utbruddet var over. Denne prospektive undersøkelsen startet 1. juni 2002 og pågikk ut året 2002. De medisinske mikrobiologiske avdelinger ble bedt om å sende ett isolat av *Pseudomonas* sp. fra hver pasient til genotyping. Dette gjaldt isolater fra
- blod og spinalvæske
 - luftveier (ikke ytre øre) fra pasienter på intensivavdelinger
 - annet materiale (sår, urinveier e.a.) dersom bakterien var isolert i renkultur fra et infeksjonsfokus

Hvis utbruddsstammen ble påvist, ble dette meldt til Folkehelseinstituttet med informasjon om pasientens navn, fødselsnummer (dvs. fødselsdato pluss personnummer), prøvemateriale, prøvetakingsdato, rekvirent og opplysning om bakterien er funnet i renkultur og – dersom det var tilgjengelig – om prøven var tatt fra et infeksjonsfokus. Det totale antallet prøver som ble sendt til genotyping fra hvert laboratorium, skulle også meddeles Folkehelseinstituttet. Folkehelseinstituttet ønsket når dette delprosjektet var avsluttet, å få opplyst hvor mange prøver som var sendt til genotyping.

14. Folkehelseinstituttet sendte et forklarende brev og et opplysnings skjema om hver pasient med utbruddsstammen til sjeflegen ved det sykehus som hadde rekvirert prøven, eller til den aktuelle legen dersom pasienten var utenfor sykehus.
15. Sjeflegene skulle sørge for at skjemaene ble fylt ut, eventuelt ved hjelp av det sykehushygieniske personellet, og deretter sendt Folkehelseinstituttet. En kopi av skjemaet skulle legges i pasientens journal.

Dataelementer i listene fra de medisinske mikrobiologiske avdelingene

Dette gjelder listene omtalt i punkt 2 ovenfor.

1. Pasientens initialer eller annen kode, kjønn, fødselsmåned og -år
2. Laboratoriets løpenummer
3. Rekvirent av prøven (sykehus og avdeling, evt annen rekvirent)
4. Dato for prøvetaking
5. Prøvemateriale
6. Mikrobiologiske funn (*Pseudomonas* sp. eller *Pseudomonas aeruginosa*)

Dette gjelder listene omtalt i punkt 4 ovenfor.

1. Pasientens navn og fødselsnummer (11 siffer)
2. Rekvirent av prøven (sykehus og avdeling, evt annen rekvirent)
3. Dato for prøvetaking
4. Prøvemateriale

5. Mikrobiologiske funn (*Pseudomonas* sp. eller *Pseudomonas aeruginosa*)

Dataelementer i opplysnings skjemaene

Dette gjelder skjemaene omtalt i punkt 7, 11 og 14 ovenfor. Skjemaet i punkt 7 har en annen farge enn skjemaet i punkt 11 og 14.

Skjemaet for hver pasient vil inneholde følgende dataelementer:

Personopplysninger

1. Pasientens navn og fødselsnummer.

Pasientadministrative opplysninger

2. Pasientens innskrivingsdato
3. Hvor kom pasienten fra: hjemmet, annet sykehus, annen institusjon, ikke innlagt, spesifiser
4. Pasientens utskrivingsdato

Opplysninger om infeksjonen

5. Dato for prøvetaking for den aktuelle blodkultur, spinalvæskeprøve eller annet prøvemateriale.
6. Prøvemateriale
7. Rekvirentens navn, eventuelt avdelingsnavn
8. Aktuell infeksjonssykdom (eventuelt symptomer) som var indikasjon for prøven som ble positiv, definert etter *Definisjon og klassifikasjon av sykehusinfeksjoner*, IK 2556 utgitt av Statens helsetilsyn.
9. Innskrivingsdato for denne infeksjonssykdommen.
10. Eventuelle andre mikrober enn *Pseudomonas* påvist samtidig og som kan ha gitt infeksjon, med beskrivelse
11. Avdeling hvor pasienten oppholdt seg prøvetakingsdatoen.
12. Om pasienten var innlagt på intensivavdeling i løpet av sykehusoppholdet
13. Alle pasientens avdelingsopphold de siste tre ukene før pseudomonasinfeksjon (avdelingsbetegnelse, inn dato, ut dato).

Grunnsykdom og behandling

14. Utskrivingsdiagnoser (ICD-koder)
15. Kirurgiske inngrep de siste tre ukene før pseudomonasinfeksjon, operasjonskoder
16. Respiratorbehandling siste tre uker før pseudomonasinfeksjon, varighet
17. Immunsupprimerende behandling siste tre uker før pseudomonasinfeksjon, med beskrivelse
18. Antibiotikabehandling siste tre uker før pseudomonasinfeksjon, med liste over hvilke antibiotika
19. Andre forhold lenger tilbake i tid som kan forklare pseudomonasinfeksjonen
20. Bruk av Dent-O-Sept siste tre uker før pseudomonasinfeksjon, sannsynlighet og gradering

Følgetilstander, død

21. Varig følgetilstand av Pseudomonasinfeksjonen (nei, vet ikke, ja: beskriv...)
22. Død under oppholdet,
23. Dødsattest/dødsårsak
24. Om dødsfall hadde sammenheng med pseudomonasinfeksjonen (nei, vet ikke, ja: beskriv...)

Datahåndtering

Delprosjekt A og B

Listene fra laboratoriene ble lagt i en egen EpiInfo-database. Opplysninger om genotype for tilfellene fra 1999 og framover ble tilføyd etterhvert som de kom fra et av de fem referanselaboratoriene.

Etter hvert som pasientskjemaer kom inn, ble de sjekket for fullstendighet og konsistens. Eventuelle tilføyelser og rettelser ble gjort i samarbeid med avsender. Deretter ble data lagret i en skreddersydd database i EpiInfo. Uteblitte skjemaer ble purret på.

Delprosjekt C

Meldingene fra laboratoriene ble lagt i en egen EpiInfo-database. Etter hvert som pasientskjemaer kom inn, ble de sjekket for fullstendighet og konsistens. Eventuelle tilføyelser og rettelser ble gjort i samarbeid med avsender. Deretter ble data lagret i en skreddersydd database i EpiInfo. Uteblitte skjemaer ble purret på.

Delprosjekt D

Meldingene fra laboratoriene ble lagt i en egen EpiInfo-database. Etter hvert som pasientskjemaer kom inn, ble de sjekket for fullstendighet og konsistens. Eventuelle tilføyelser og rettelser ble gjort i samarbeid med avsender. Deretter ble data lagret i en skreddersydd database i EpiInfo. Uteblitte skjemaer ble purret på.

Dataanalyse

Dataene er lagt inn i skreddersyde databaser laget i EpiInfo. Analysene er også gjort i dette programmet, for det meste enkle krysstabuleringer av hele eller deler av materialet. Statistiske univariatanalyser er gjort ved å beregne risk ratio i 2x2-tabeller.

For å kunne sammenlikne like grupper har vi sett nærmere på kohorten av pasienter med funn i blod eller spinalvæske, hvor stammen av *Pseudomonas aeruginosa* er genotypet og hvor prøven er tatt etter første produksjonsserie av Dent-O-Sept munnpensel med funn av utbruddsstammen av *Pseudomonas aeruginosa*, dvs etter september 2001. I resultatdelen omtales denne gruppen som *kohorten*. Pasienter hvor det mangler opplysninger om en av variablene det analyseres på er utelatt fra den enkelte analysen.

Forløp

Folkehelseinstituttet har henvendt seg til landets medisinske mikrobiologiske avdelinger og laboratorier for å få lister og opplysninger i denne undersøkelsen i tre brev datert 28. juni og 26. november 2002 og 28. januar 2003. I tillegg har vi hatt kontakt med enkeltavdelinger gjennom brev, e-post og telefoner.

Folkehelseinstituttet har henvendt seg til landets sykehus i tre brev datert 12. september og 26. november 2002 og 28. januar 2003 med lister over pasienter for å få utfylt skjemaer. I tillegg har vi hatt kontakt med enkeltsykehus gjennom brev, e-post og telefoner.

Arbeidet med å innhente alle nødvendige opplysninger i denne kartleggingen har vært enormt tidkrevende i alle ledd. Medisinske mikrobiologiske avdelinger har skaffet oversiktslister, tinet prøver og sendt dem til genotyping. Genotyping er i seg selv en kostbar og arbeidskrevende spesialoppgave. Utfylling av skjemaer har også vært en stor belastning, særlig for sykehus med mange pasienter inkludert i undersøkelsen og for sykehus med mange pasienter med omfattende journaler. For enkelte pasienter har det tatt mange timer å finne fram opplysninger for å kunne fylle ut det ensides skjemaet.

Det aller meste av opplysninger er kommet inn i rimelig tid. Men utover i 2003 har Folkehelseinstituttet brukt urimelig mye tid på å purre inn resterende opplysninger. Ved enkelte sykehus synes det å ha sviktet i den administrative ledelsen, ved andre sykehus synes det som om noen leger har nedprioritert å fylle ut skjemaene. En medisinsk mikrobiologisk avdeling var ikke ferdig med å få genotypet sine prøver før i juni 2003. Vi har også purret via fylkeslegen og Helsetilsynet og via foretaksledelsen og Helsedepartementet.

Alle data i delprosjekt A er mottatt. For delprosjekt B-D var det ved analysetidspunktet manglende skjemaer for tre pasienter, ingen av dem hadde utbruddsstammen av *Pseudomonas aeruginosa* eller hadde dødd mens de var innlagt.

Resultater med kommentarer

Ved totalt 27 sykehus er det identifisert pasienter med utbruddsstammen av *Pseudomonas aeruginosa*. Tjueto medisinske mikrobiologiske avdelinger har meldt om funn av *Pseudomonas aeruginosa* i blodkultur eller spinalvæske eller de har funnet utbruddsstammen av *Pseudomonas aeruginosa* i annet prøvemateriale. De fem referanselaboratoriene har rapportert at de til sammen har utført 1321 genotypinger av pseudomonasstammer.

Pseudomonas i blod og spinalvæske

Funn av bakterien i blod og spinalvæske indikerer

alvorlig sykdom, som regel blodforgiftning (sepsis) eller hjernehinnebetennelse. Vi samlet data om slike funn fra alle landets laboratorier i perioden 1992–2002 for å få et bilde av hyppigheten av slike infeksjoner. Ettersom de fleste laboratoriene har fryst ned alle slike bakteriestammer, kunne vi utføre genotyping av stammene fra 1999–2002 og dermed slå fast hvilke av infeksjonene som skyldtes utbruddsstammen.

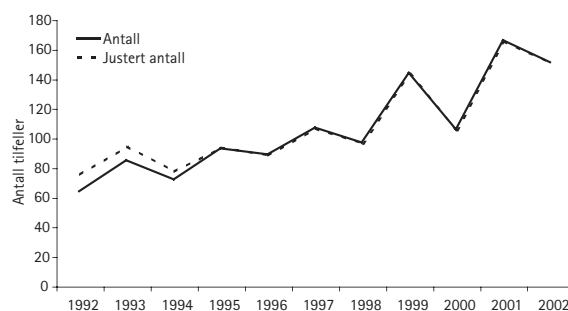
Fire av 22 medisinsk mikrobiologiske avdelinger hadde ikke tilgjengelig data for 1992, tre for 1993, to for 1994 og én avdeling hadde data for bare halve året 1995 (tabell 1). Det ble det rapportert om funn hos totalt 1174 pasienter i denne 11-års perioden, i gjennomsnitt 110 per år (figur 1 og tabell 1).

Opplysningene om hvert enkelt tilfelle er betraktelig bedre for perioden fra 1999 og framover da alle tilgjengelige bakteriestammer er genotypet og det er fylt ut et rapporteringsskjema for hver pasient. Disse tilfellene er derfor i hovedsak omtalt i neste avsnitt.

For perioden 1992–1998 er det registrert 607 pasienter. Hos 562 pasienter er det oppgitt å ha blitt funnet *Pseudomonas aeruginosa*, mens det hos de resterende 45 er oppgitt *Pseudomonas species*. Alt

overveiende er funnene gjort i blod, 604 pasienter har funn i blod, to i spinalvæske og hos én pasient er bakterien funnet både i blod og spinalvæske. Median alder på pasientene var 71 år, 66% var menn, 30% kvinner, og for de resterende 4% var kjønn ikke oppgitt.

Figur 1. Antall tilfeller med funn av *Pseudomonas aeruginosa* (evt. *Pseudomonas sp.* der detaljundersøkelse ikke er gjort) i blod og spinalvæske meldt fra medisinsk mikrobiologiske avdelinger i Norge 1992–2002. (Enkelte avdelinger har ikke tall for 1992–1995 (se tabell 1) slik at kurven disse årene skal være litt høyere).



Tabell 1. Antall tilfeller med funn av *Pseudomonas aeruginosa* (evt. *Pseudomonas sp.* der detaljundersøkelse ikke er gjort) i blod og spinalvæske meldt fra medisinsk mikrobiologiske avdelinger i Norge 1992–2002 og gjennomsnittet per år.

Med. mikrobiologisk avd.	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	Total	Gj.sn.
Ullevål universitetssykehus	8	8	11	14	20	14	11	16	13	10	20	145	13,2
Sykehuset Innlandet, Lillehammer	0	5	3	3	4	7	4	4	5	5	6	46	4,2
Aker universitetssykehus	2	1	3	1	3	6	0	2	3	9	2	32	2,9
Bærum sykehus	4	2	1	3	2	2	2	6	2	6	4	34	3,1
Akershus universitetssykehus	3	2	6	5	4	9	5	8	6	10	6	64	5,8
Sykehuset Østfold	9	9	1	1	6	2	3	7	4	10	8	60	5,5
Sykehuset Innlandet, Elverum	2	2	1	0	0	3	4	6	5	3	5	31	2,8
Rikshospitalet	8	5	3	5	3	5	5	7	2	7	7	57	5,2
Sykehuset Buskerud	–	2	1	9	2	0	0	3	5	14	6	42	4,2
Telelab as	2	4	3	1	2	2	0	8	2	8	5	37	3,4
Det Norske Radiumhospital	1	2	1	4	1	2	2	0	0	3	1	17	1,5
Sykehuset i Vestfold, Tønsberg	–	–	4	3	3	5	5	6	3	3	7	39	4,3
Sørlandet Sykehus, Kristiansand	–	–	–	0*	1	2	5	2	3	6	10	29	3,4
Sentralsykehuset i Rogaland	–	–	–	5	6	1	3	8	9	12	7	51	6,4
Haukeland universitetssykehus	11	18	8	12	11	8	5	16	12	11	11	123	11,2
Førde Sentralsykehus	1	3	0	1	3	3	4	3	3	5	0	26	2,4
Ålesund sjukehus	2	1	2	1	1	3	3	1	0	5	4	23	2,1
Molde sjukehus	1	2	0	3	1	3	2	6	1	1	2	22	2,0
St. Olavs Hospital	5	14	11	10	7	17	21	16	13	21	24	159	14,5
Sykehuset Levanger	2	2	0	4	2	2	4	2	4	3	0	25	2,3
Nordlandssykehuset Bodø	0	0	6	3	2	5	7	8	4	6	9	50	4,5
Universitetssykehuset i Nord-Norge	3	3	7	5	5	6	2	9	7	8	7	62	5,6
Totalt	64	85	72	93	89	107	97	144	106	166	151	1174	110,4

– ikke data for dette året.

* Sørlandet Sykehus, Kristiansand har opplysninger fra annet halvår 1995.

Utbruddet

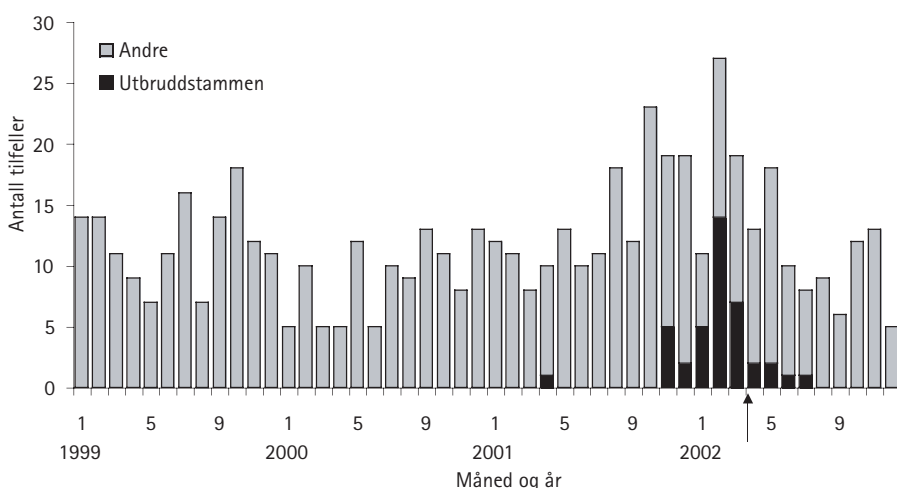
Da pasientkartleggingsundersøkelsen ble iverksatt, visste vi ikke sikkert når utbruddet startet og de første tilfellene med utbruddsstammen ville bli funnet. Genotyping av bakteriestammer av *Pseudomonas aeruginosa* ble derfor gjort for prøver fra 1999 og framover.

Bakteriestammer funnet i andre pasientprøver enn blod og spinalvæske blir sjelden tatt vare på i laboratoriene. Vi ba likevel laboratoriene om å finne fram og genotype de pseudomonasstammer de hadde fra 2001 og fram til undersøkelsen startet i juni 2002 og deretter for resten av 2002 stammer fra prøver fra luftveier hos intensivpasienter og fra annet materiale dersom bakterien var isolert i renkultur fra infeksjonsfokus. Hva som har vært tilgjengelig for genotyping har vært tilfeldig og har variert mye fra sted til sted. Antallet funn av utbruddsstammen er derfor minimumstall.

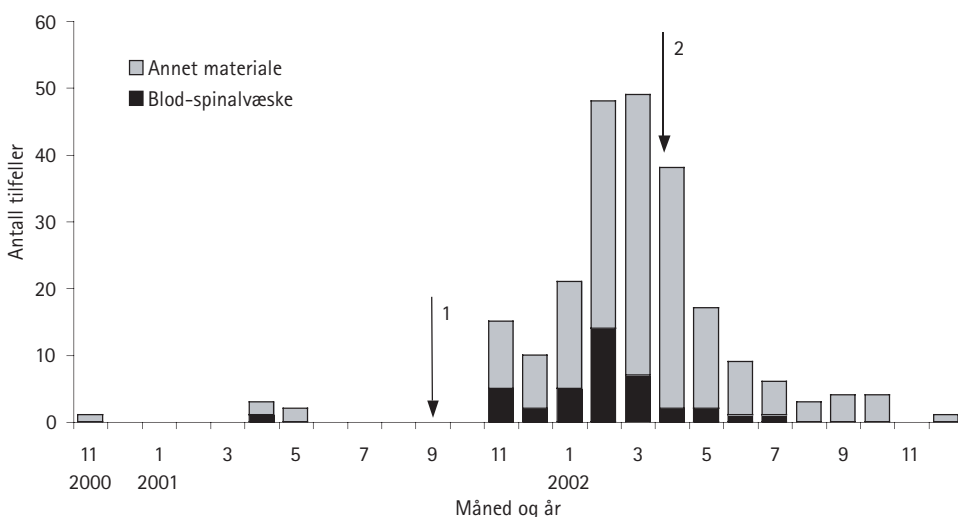
For perioden 1999–2002 er det totalt inkludert 758 pasienter. Av disse hadde 567 pasienter *Pseudomonas aeruginosa* (eller *Pseudomonas* species der bakterien ikke ble undersøkt i større detalj) i blod eller spinalvæske.

Totalt 231 pasienter fikk påvist utbruddsstammen av *Pseudomonas aeruginosa*, 435 pasienter hadde en annen pseudomonasstamme. 92 av 567 (16%) bakteriestammer fra blod eller spinalvæske har ikke vært tilgjengelige for genotyping og bare 14 av dem (2,5%) er fra perioden etter september 2001. Bare hos tre pasienter ble *Pseudomonas aeruginosa* påvist i spinalvæske, hos én av dem var det utbruddsstammen. I tillegg ble utbruddsstammen påvist i blod hos 39 pasienter. Figur 2 viser funn i blod og spinalvæske per måned, og figur 3 viser funn av utbruddsstammen per måned.

Figur 2. Antall tilfeller med funn av *Pseudomonas aeruginosa* i blod og spinalvæske meldt fra medisinsk mikrobiologiske avdelinger i Norge 1999–2002. Alle tilgjengelig stammer er genotypet, og utbruddsstammen er markert. Pilen markerer når Dent-O-Sept munnpensel ble trukket fra markedet.



Figur 3. Epidemikurven for funn av utbruddsstammen av *Pseudomonas aeruginosa* i blod-spinalvæske og i andre prøvematerialer hos pasienter. Pil 1 indikerer tidligste produksjonsuke for når utbruddsstammen ble påvist i Dent-O-Sept munnpensel og pil 2 når Dent-O-Sept munnpensel ble trukket fra markedet.



Tid

Det tidligste tilfellet av utbruddsstammen av *Pseudomonas aeruginosa* ble påvist hos en pasient ved St. Olavs hospital 20.11.2000 (figur 3). I april-mai 2001 er utbruddsstammen funnet hos ytterligere fem pasienter. Tre av dem lå ved Nordlandssykehuset i Bodø, én ved St. Olavs hospital i Trondheim og den femte bodde ved bo- og servicesenter i en kommune i Hedmark fylke.

Etter at årsaken til utbruddet ble fastslått 9. april 2002, ble munnpenslene raskt fjernet fra alle deler av helsetjenesten og antall nye tilfeller avtok raskt. Utbruddsstammen ble siste gang funnet i blod hos en pasient ved Sentralsjukehuset i Rogaland juli 2002 og i annet prøvemateriale hos en pasient ved Hålogalands-sykehuset Stokmarknes i desember 2002. Det vites ikke når disse er blitt smittet med bakterien. Det kan ikke utelukkes at utbruddsstammen av *Pseudomonas aeruginosa* sporadisk vil kunne bli funnet også i 2003, men dette vil være et neglisjerbart problem sammenliknet med infeksjoner av andre stammer av *Pseudomonas aeruginosa*.

Sted

Antall tilfeller med utbruddsstammen varierer mye mellom sykehus. Flest tilfeller er registrert ved St. Olavs Hospital og Ullevål universitetssykehus med 39 tilfeller etterfulgt av Akershus universitetssykehus med 28

og Sentralsjukehuset i Rogaland med 21 tilfeller (tabell 2). Forskjellene kan nok til en viss grad tilskrives hvor mange prøver som er tatt og som er genotypet. Ulik prøvetakingspraksis er mindre sannsynlig når det gjelder prøvetaking fra blod og spinalvæske. Også her ses forskjeller. Flest tilfeller med utbruddsstammen i blod og spinalvæske er påvist ved Sentralsjukehuset i Rogaland med sju tilfeller, etterfulgt av St. Olavs Hospital og Ullevål universitetssykehus med seks hver. Størrelsen på sykehuset og antall alvorlig sykepasienter har også betydning. Enkelte av pasientene har fått påvist *Pseudomonas aeruginosa* ved flere sykehus. De er da registrert ved det sykehuset der bakterien først er påvist i blod eller spinalvæske, evt. i annet prøvemateriale.

Andelen av bakteriestammene fra blod og spinalvæske som er utbruddsstammen varierer mye mellom hvert sykehus. For hele helseregioner er forskjellen betydelig mindre. Lavest med 5,2% er andelen i Nord-Norge og høyest i Midt-Norge med 7,8%.

Til sammen ni av tilfellene var ikke innlagt på sykehus ved prøvetaking, åtte av dem hadde utbruddsstammen. Alle pasientene hadde alvorlig bakenforliggende sykdom og var hyppig i kontakt med helsetjenesten, inklusive sykehus. For seks av de åtte med utbruddsstammen var det opplyst om bruk av Dent-O-Sept munnpensel. Alle hadde sikkert eller sannsynligvis brukt munnpenselen.

Tabell 2. Tilfellene av *Pseudomonas aeruginosa* 1999–2002 fordelt på sykehus, prøve materiale og om det er utbruddsstammen eller ikke. Andelen av bakteriestammer fra blod og spinalvæske som er utbruddsstammen er angitt for hver helseregion.

Sykehus	Alle			Blod-spinal			Andre*	Andel
	U	IU	Total	U	IU	Total	U	U
Aker universitetssykehus	10	15	25	1	15	16	9	
Akershus universitetssykehus	28	25	53	2	25	27	26	
Bærum sykehus	11	15	26	2	15	17	9	
Diakonhjemmets sykehus	1	11	12	1	11	12	0	
Feiringklinikken	0	1	1	0	1	1	0	
Lovisenberg diakonale sykehus	1	5	6	0	5	5	1	
Martina Hansens hospital	0	1	1	0	1	1	0	
Stensby sykehus	1	2	3	0	2	2	1	
Sunnaas sykehus	0	1	1	0	1	1	0	
Sykehuset Innlandet Elverum	0	3	3	0	3	3	0	
Sykehuset Innlandet Hamar	0	12	12	0	12	12	0	
Sykehuset Innlandet HF, Gjøvik	0	7	7	0	7	7	0	
Sykehuset Innlandet HF, Kongsvinger	0	5	5	0	5	5	0	
Sykehuset Innlandet HF, Lillehammer	1	10	11	1	10	11	0	
Sykehuset Østfold	2	29	31	0	29	29	2	
Ullevål universitetssykehus	39	35	74	6	35	41	33	
Totalt Helse Øst	94	177	271	13	177	190	81	6,8%

Tabell fortsetter >>

Tabell 2 forts.

Sykehus	Alle			Blod-spinal			Andre*	Andel
	U	IU	Total	U	IU	Total	U	U
Blefjell sykehus Kongsberg	1	2	3	0	2	2	1	
Blefjell sykehus Notodden	0	4	4	0	4	4	0	
Blefjell Sykehus Rjukan	0	1	1	0	1	1	0	
Det Norske Radiumhospital	0	4	4	0	4	4	0	
Rikshospitalet	9	19	28	4	19	23	5	
Ringerike sykehus	1	7	8	1	7	8	0	
Sykehuset Buskerud	18	15	33	3	15	18	15	
Sykehuset i Vestfold, Larvik	0	3	3	0	3	3	0	
Sykehuset i Vestfold, Tønsberg	2	16	18	0	16	16	2	
Sykehuset Telemark HF, Skien	0	18	18	0	18	18	0	
Sørlandet Sykehus Arendal	5	14	19	1	14	15	4	
Sørlandet Sykehus Kristiansand	0	6	6	0	6	6	0	
Totalt Helse Sør	36	109	145	9	109	118	27	7,6%
Førde Sentralsykehus	0	6	6	0	6	6	0	
Haraldsplass Diakonale sykehus	0	5	5	0	5	5	0	
Haugesund sjukehus	0	5	5	0	5	5	0	
Haukeland Universitetssykehus	0	38	38	0	38	38	0	
Lærdal sjukehus	0	2	2	0	2	2	0	
Nordfjord sjukehus	0	3	3	0	3	3	0	
Odda sjukehus	0	2	2	0	2	2	0	
Sentralsykehuset i Rogaland (SiR)	21	24	45	7	24	31	14	
Stord sjukehus	0	1	1	0	1	1	0	
Volda sjukehus	0	1	1	0	1	1	0	
Voss sjukehus	0	4	4	0	4	4	0	
Totalt Helse Vest	21	91	112	7	91	98	14	7,1%
Kristiansund sykehus	0	1	1	0	1	1	0	
Molde sjukehus	5	8	13	1	8	9	4	
Orkdal Sanitetsforenings Sjukehus	0	4	4	0	4	4	0	
St. Olavs Hospital	39	64	103	6	64	70	33	
Sykehuset Levanger	0	9	9	0	9	9	0	
Ålesund sjukehus	6	8	14	1	8	9	5	
Totalt Helse Midt	50	94	144	8	94	102	42	7,8%
Helgelandssykehuset Mosjøen	1	2	3	0	2	2	1	
Helgelandssykehuset Rana	0	3	3	0	3	3	0	
Helgelandssykehuset Sandnessjøen	0	2	2	0	2	2	0	
Helse Finnmark, Hammerfest	1	5	6	1	5	6	0	
Helse Finnmark, Kirkenes	0	2	2	0	2	2	0	
Hålogalandssykehuset Harstad	0	2	2	0	2	2	0	
Hålogalandssykehuset Narvik	0	5	5	0	5	5	0	
Hålogalandssykehuset Stokmarknes	3	0	3	0	0	0	3	
Nordlandssykehuset Bodø	3	13	16	0	13	13	3	
Nordlandssykehuset Lofoten	0	2	2	0	2	2	0	
Universitetssykehuset i Nord-Norge	14	19	33	2	19	21	12	
Totalt Helse Nord	22	55	77	3	55	58	19	5,2%
Annen institusjon	3	0	3	0	0	0	3	
Ikke innlagt	3	0	3	0	0	0	3	
Sykehjem	2	1	3	0	1	1	2	
Total	231	527	758	40	527	567	191	7,1%

* Andre prøvematerialer enn blod eller spinalvæske
 U = utbruddsstammen, IU = Ikke utbruddsstammen

Alder og kjønn

Alder og kjønn for ulike undergrupper er gjengitt i tabell 3. Det er en overhyppighet av menn i alle undergruppene. For gruppen der *Pseudomonas aeruginosa* er påvist i blod eller spinalvæske er de med utbruddsstammen betydelig yngre enn de med andre stammer. Årsaksfaktorer til dette er foreløpig ikke analysert.

Tabell 3. Median alder og kjønnsfordeling hos pasienter med *Pseudomonas aeruginosa*, 1999–2002.

	Median alder	Andel menn	Andel kvinner
Alle med <i>Pseudomonas</i>	71 år	66 %	34 %
Utbruddsstammen	65 år	61 %	39 %
Blod eller spinalvæske	72 år	68 %	32 %
Blod eller spinalvæske og utbruddsstammen	63 år	60 %	40 %
Blod eller inalvæske og ikke utbruddsstammen	73 år	69 %	31 %

Av de 231 pasientene med utbruddsstammen er median alder 65 år og hele 37% er 70 år eller eldre (tabell 4). Svært få er yngre, bare 14 var under 20 år. Aldersfordelingen på de som døde er også vist i tabellen. De to yngste som døde var tre og 19 år gamle. Ingen av dem døde av sin pseudomonasinfeksjon.

Prøvematerialer og klinisk sykdom

Som nevnt tidligere har det vært ulike kriterier for å inkludere prøver fra blod og spinalvæske og fra andre prøvematerialer (se Protokoll, side 14 og Utbruddet, side 20). Utvalget av andre prøver enn fra blod og spinalvæske vil derfor ikke være sammenliknbart. *Pseudomonas aeruginosa* ble så godt som ikke isolert fra spinalvæske (tabell 5). Som forventet er utbruddsstammen hovedsakelig funnet i prøver fra luftveissekret, blod og sår. Av de 12 angitt som annet prøvemateriale, var fire sekret fra magesekken (ventrikkelaspirat).

Tabell 4. Antall og andel i prosent menn og kvinner i ulike aldersgrupper blant de 231 med påvist utbruddsstamme. Antall og andel døde i de samme aldersgruppene er også gjengitt. For totaltallene er andelen for hver aldersgruppe angitt

År	Menn		Kvinner		Døde		Ikke-døde	Total	
	Antall	Andel	Antall	Andel	Antall	Andel	Antall	Antall	Andel
0-4	3	60 %	2	40 %	1	20 %	4	5	2 %
5-19	6	67 %	3	33 %	1	11 %	8	9	4 %
20-49	24	49 %	25	51 %	6	12 %	43	49	21 %
50-69	53	65 %	29	35 %	28	34 %	54	82	35 %
70-79	37	67 %	18	33 %	23	42 %	32	55	24 %
80-94	17	55 %	14	45 %	12	39 %	19	31	13 %
Total	140	61 %	91	39 %	71	31 %	160	231	100 %

Tabell 5. Prøvemateriale som ga funn av *Pseudomonas* hos pasienter med og uten utbruddsstammen.

	1999			2000			2001			2002			Total		
	U	IU	Alle	U	IU	Alle	U	IU	Alle	U	IU	Alle	U	IU	Alle
Blodkultur	0	142	142	0	106	106	8	158	166	31	119	150	39	525	564
Blod og spinalvæske	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
Spinalvæske	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1	0	1	1	1	2
Trakealsekret	0	-	0	0	-	0	11	-	11	69	-	69	80	-	80
Annet luftveis sekret	0	-	0	0	-	0	6	-	6	53	-	53	59	-	59
Sårsekret	0	-	0	0	-	0	2	-	2	21	-	21	23	-	23
Urin	0	-	0	0	-	0	0	-	0	13	-	13	13	-	13
Fæces	0	-	0	0	-	0	1	-	1	3	-	3	4	-	4
Annet materiale	0	-	0	1	-	1	2	-	2	9	-	9	12	-	12
Total	0	144	144	1	106	107	30	158	188	200	119	319	231	527	758

U = utbruddsstammen, IU = Ikke utbruddsstammen

Tabell 6. Aktuell infeksjonssykdom forårsaket av *Pseudomonas hos* pasienter med og uten utbruddsstammen.

	1999			2000			2001			2002			Total		
	U	IU	Alle	U	IU	Alle	U	IU	Alle	U	IU	Alle	U	IU	Alle
Sepsis	0	117	117	0	87	87	8	130	138	34	85	119	42	419	461
Meningitt	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1	1	2	1	2	3
Pneumoni	0	7	7	1	6	7	10	9	19	76	9	85	87	31	118
Sårinf., abscess	0	4	4	0	0	0	2	0	2	10	2	12	12	6	18
Urinveisinfeksjon	0	9	9	0	7	7	0	11	11	11	15	26	11	42	53
Annet	0	6	6	0	6	6	1	5	6	7	3	10	8	20	28
Kolonisering	0	0	0	0	0	0	9	2	11	61	2	63	70	4	74
Ikke sendt inn	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	2	2	0	3	3
Total	0	144	144	1	106	107	30	158	188	200	119	319	231	527	758

U = utbruddsstammen, IU = Ikke utbruddsstammen

Siden blodkulturer var dominerende i totalmaterialet, vil også sepsis være den dominerende kliniske diagnosen hos pasientene. Ser en bare på de 231 med utbruddsstammen hadde 87 en pneumoni og 42 sepsis mens 67 pasienter bare var kolonisert med bakterien uten å ha en infeksjon (tabell 6).

Følgetilstander og død

I tilfeller diagnostisert etter 1998 har vi nærmere bakgrunnsopplysninger om hver enkelt pasient, blant annet om bakenforliggende sykdommer og død. Pseudomonasinfeksjoner rammer i all hovedsak personer med andre til dels meget alvorlige sykdommer. Dette gjelder også pasientene i denne undersøkelsen, både de med utbruddsstammen av *Pseudomonas aeruginosa* og andre. Denne pasientkartleggingsundersøkelsen er ikke uttømmende med hensyn på å påvise sammenheng mellom pseudomonasinfeksjon og død. Dette må gjøres ved å gå gjennom alle tilgjengelige opplysninger om pasienten, noe som var utenfor mandatet for denne undersøkelsen.

Av de 231 pasientene med utbruddsstammen av *Pseudomonas aeruginosa* er 71 (31%) registrert døde mens de var innlagt på sykehuset. I tillegg til dette fikk sju pasienter med utbruddsstammen alvorlige mén som i hovedsak artet seg som langvarige infeksjoner og til dels betydelig forlenget sykehusopphold. Som vist i tabell 4 var det hovedsakelig eldre personer som døde. Andelen døde blant de eldre er også høyere. Mens åtte av 63 (13%) av dem med utbruddsstammen under 50 år døde, var det hos de over 63 av 168 (38%) som døde. Blant de 527 pasientene som ikke hadde utbruddsstammen døde 180 (34%) og ytterligere 10 fikk alvorlige mén.

På rapporteringsskjemaet skulle helsepersonellet angi om pasientens død kunne ha sammenheng med pseudomonasinfeksjonen. For 23 av de 71 var det angitt en slik sammenheng, for 26 var det angitt at det ikke var en slik sammenheng, og for 22 var spørsmålet ikke besvart, ofte fordi vurderingen har vært vanskelig. Hos de 180 døde og som ikke hadde utbruddsstammen, er det hos 109 angitt en sammen-

heng, hos 16 er det angitt at det ikke er sammenheng, og hos 55 var dette feltet ikke fylt ut.

Også vi har forsøkt å se nærmere på hendelsesforløp, bakenforliggende sykdom, mikrobiologiske og kliniske forhold på det tilsendte materialet for om mulig å kunne vurdere sammenhengen mellom tilstedeværelsen av utbruddsstammen av *Pseudomonas aeruginosa* og død. Vi har også tatt i betraktning klinikerens vurdering av sammenhengen som er angitt i forrige avsnitt, men ikke fulgt denne slavisk da vurderingene varierer mye mellom utfyllerne. Hos 21 pasienter var det etter vår mening sannsynliggjort andre årsaker til død hos pasienten enn pseudomonasinfeksjon. Hos de resterende 50 er sammenhengen mellom infeksjon og død enten sannsynliggjort, eller den er usikker fordi vi har for lite opplysninger til å trekke en sikker konklusjon.

Alle de 71 pasientene med utbruddsstammen som døde, hadde alvorlig bakenforliggende sykdom. Noen av de hyppigst forekommende er langtkommet kreft, alvorlig, invalidiserende hjertesykdom og lungesykdom, hjerneslag, store skader etter ulykker, diabetes og alvorlige infeksjoner med andre mikrober. Mange av dem ville selv uten pseudomonasinfeksjon hatt dårlige leveprognoser. Denne kartleggingsundersøkelsen har ikke hatt som målsetting å vurdere graden av eventuell levetidsforkortelse.

Vi vurderte også om utbruddsstammen førte til flere dødsfall enn andre pseudomonasstammer. En høyere andel av pasienter med utbruddsstammen i blod eller spinalvæske døde sammenliknet med de med andre stammer av *Pseudomonas aeruginosa* (53% mot 34%) (tabell 7). For å kunne sammenlikne like grupper, har vi sett nærmere på kohorten av pasienter med funn i blod eller spinalvæske, hvor stammen av *Pseudomonas aeruginosa* er genotypet, og hvor prøven er tatt etter første produksjonsserie av Dent-O-Sept munnpensel med funn av utbruddsstammen av *Pseudomonas aeruginosa*, dvs etter september 2001. Risiko for død var 1,6 ganger høyere hos dem med utbruddsstammen (Risk ratio = 1,6; 95% konfidensintervall: 1,1-2,3). Det er foreløpig ikke gjort videre analyse for å verifisere dette funnet.

Tabell 7. Antall pasienter med *Pseudomonas aeruginosa* i blod eller spinalvæske 1999-2002, om de hadde utbruddsstammen eller ikke og om de døde under oppholdet på institusjonen (7A). I tabell 7B er det bare tatt med pasienter hvor bakteriestammen er genotypet, og hvor prøven er tatt etter september 2001.

7A		Utbruddsstammen			7B		Utbruddsstammen		
		Ja	Nei	Totalt			Ja	Nei	Totalt
Død	Ja	21	180	201	Død	Ja	20	51	71
	Nei	19	347	366		Nei	19	108	127
	Totalt	40	527	567		Totalt	39	159	198
Andel døde		53 %	34 %	35 %	Andel døde		51%	32%	36%

Tabell 8. Antall pasienter med *Pseudomonas aeruginosa* i blod eller spinalvæske 1999-2002, om de hadde utbruddsstammen eller ikke og om de hadde brukt Dent-O-Sept munnpensel under oppholdet på institusjonen. (8A). I tabell 8B er det bare tatt med pasienter hvor bakteriestammen er genotypet og hvor prøven er tatt etter september 2001.

8A		Utbruddsstammen			8B		Utbruddsstammen		
		Ja	Nei	Totalt			Ja	Nei	Totalt
Brukt munnpenselen	Ja	22	141	163	Brukt munnpenselen	Ja	22	35	57
	Nei	9	288	297		Nei	8	100	108
	Totalt	31	429	460		Totalt	30	135	165

Bruk av Dent-O-Sept munnpensel

Rapporteringsskjemaet inneholdt et spørsmål om pasienten brukte Dent-O-Sept munnpensel under oppholdet. Hos 619 av pasientene er dette spørsmålet besvart med ett av de fire svaralternativene. Tabell 8 viser fordelingen hos de 460 med og uten utbruddsstammen i blod eller spinalvæske. Svaralternativene "Ja, sikkert" og "ja, sannsynlig" er gruppert sammen og likeledes "Nei, lite sannsynlig" og "Nei". På samme måte som over er det sett på kohorten med genotypede funn fra blod og spinalvæske tatt etter september 2001 (tabell 8B). Det er en mer enn fem ganger større risiko for å ha utbruddsstammen av *Pseudomonas aeruginosa* dersom pasienten hadde brukt Dent-O-Sept munnpensel (Risk ratio=5,2; 95% konfidensintervall: 2,5-11,0). Det er foreløpig ikke gjort mer dyptpløyende analyser av dette funnet, og det er en klar fare for seleksjons- og observasjonsskjevhet. Likevel viser funnet en sterk sammenheng mellom bruk av penselen og risikoen for å ha utbruddsstammen i blodet.

Av de 231 pasientene med utbruddsstammen angis det for 40 at det er lite sannsynlig at de har brukt Dent-O-Sept munnpensel og for 18 at de ikke har det. Dette utgjør 31% av de 190 skjemaene hvor dette spørsmålet var besvart. På noen skjemaer angir utfyllerne at det i ettertid er vanskelig å vite sikkert hvorvidt munnpenselen er blitt brukt. Vi vet også fra annen sikker dokumentasjon at det har foregått smitte innen sykehuset og ikke bare direkte fra penselen til pasientene. Hvor stor andel dette utgjør er umulig å si sikkert, men en tredel er et anslag.

Andre risikofaktorer

På det kliniske skjemaet ble det også spurt om enkelte

andre risikofaktorer. Ikke alle hadde fylt ut alle feltene. Totalt i undersøkelsen er det altså inkludert 758 pasienter, 567 med funn i blod eller spinalvæske og 40 av disse hadde utbruddsstammen. I kohorten av pasienter med genotypede funn fra blod og spinalvæske tatt etter september 2001 er det 198 pasienter og 39 av disse med utbruddsstammen. Denne gruppen omtales som "kohorten" nedenfor.

Intensivavdeling

Å ha vært innlagt på intensivavdeling gir en nesten tre ganger økt risiko for å ha utbruddsstammen hos pasienter med *Pseudomonas aeruginosa* i blod eller spinalvæske.

Hos de 706 pasientene der feltet var fylt ut hadde 291 (41%) vært innlagt intensivavdeling i løpet av sykehusoppholdet, 156 av dem igjen hadde utbruddsstammen. Ser en på de 182 pasientene i kohorten hvor feltet er fylt ut, hadde 21 av 61 som hadde vært innlagt på intensivavdeling, utbruddsstammen mot 15 av 121 som ikke hadde vært innlagt på intensivavdeling. Univariatanalysen gir en risk ratio=2,8; 95% konfidensintervall: 1,5-5,0.

Respirator

Å ha vært respiratorbehandlet de siste tre ukene før pseudomonasinfeksjonen gir mer enn fire ganger økt risiko for å ha utbruddsstammen hos pasienter med *Pseudomonas aeruginosa* i blod eller spinalvæske.

Hos de 750 pasientene der feltet var fylt ut hadde 194 (26%) vært respiratorbehandlet de siste tre ukene før pseudomonasinfeksjonen, 134 av dem igjen hadde utbruddsstammen. Ser en på de 196 pasientene i kohorten hvor feltet er fylt ut, hadde 19 av 36 som

hadde vært respiratorbehandlet, utbruddsstammen mot 20 av 160 som ikke hadde vært respiratorbehandlet. Univariateanalysen gir en risk ratio=4,2; 95% konfidensintervall: 2,5–7,1.

Kirurgisk inngrep

Å ha gjennomgått kirurgiske inngrep de siste tre ukene før pseudomonasinfeksjonen synes å ligge på grensen for å gi signifikant økt risiko for å ha utbruddsstammen. På 240 av 753 utfylte skjemaer oppgis det at pasienten har vært operert, 108 av pasientene hadde utbruddsstammen. Ser vi på 196 pasientene i kohorten hvor feltet er fylt ut, hadde 16 av 53 opererte utbruddsstammen mens 23 av 143 ikke-opererte hadde det samme (Risk ratio=1,9; 95% konfidensintervall: 1,1–3,2).

Immunosupprimerende behandling

Å ha fått immunosupprimerende behandling de siste tre ukene før pseudomonasinfeksjonen synes ikke å ha gitt signifikant økt risiko for å ha utbruddsstammen. På 183 av 733 utfylte skjemaer oppgis det at pasienten har fått immunosupprimerende behandling, 44 av pasientene hadde utbruddsstammen. Ser vi på 193 pasientene i kohorten hvor feltet er fylt ut, hadde 13 av 55 med immunosupprimerende behandling utbruddsstammen mens 26 av 138 ikke-behandlede hadde det samme (Risk ratio=1,3; 95% konfidensintervall: 0,7–2,3).

Diskusjon

Hovedfunnene oppsummert

Utbruddsstammen av *Pseudomonas aeruginosa* er funnet hos totalt 231 pasienter, hos 40 ble bakterien funnet i blod eller spinalvæske. De første sporadiske tilfellene oppsto i november 2000 og i april – mai 2001 mens selve utbruddet startet i november 2001 og var i praksis over i oktober 2002.

Av de 231 pasientene med utbruddsstammen av *Pseudomonas aeruginosa* døde 71 pasienter mens de var innlagt. I tillegg ble sju av pasientene rapportert med følgetilstander. Hos 21 pasienter er det sannsynliggjort andre årsaker til at pasienten døde enn pseudomonasinfeksjonen. Hos de resterende 50 er sammenhengen mellom infeksjon og død enten sannsynliggjort, eller den er usikker fordi vi har for lite opplysninger til å trekke en sikker konklusjon. Alle de 71 pasientene med utbruddsstammen som døde hadde alvorlig bakenforliggende sykdom.

For pasienter med *Pseudomonas* i blod eller spinalvæske har vi sammenliknet de med og uten utbruddsstammen. Pasienter som har brukt Dent-O-Sept munnpensel har fem ganger økt risiko for å ha utbruddsstammen. Pasienter som har ligget på intensiv-

avdeling har nesten tre ganger økt risiko og pasienter som har ligget på respirator fire ganger økt risiko for å ha utbruddsstammen. Hos 31% av pasienter med utbruddsstammen angis det at de ikke har brukt Dent-O-Sept munnpensel, hvilket antyder at en tredel ikke er smittet direkte fra penselen, men indirekte via andre gjenstander eller personer i sykehuset.

Begrensninger og mulige feilkilder

En undersøkelse som for det meste har vært retrospektiv, vil ikke kunne gi et komplett bilde av utbruddet. Alle registrerte funn av *Pseudomonas aeruginosa* i blod og spinalvæske er tatt med. Dette vil utgjøre de alvorligste infeksjonene. De medisinske mikrobiologiske avdelingene tar vare på funn i blod og spinalvæske. Bare 92 av 567 (16%) av disse bakteriestammene har ikke vært tilgjengelige for genotyping og bare 14 av dem (2,5%) er fra perioden etter september 2001.

Funn av *Pseudomonas aeruginosa* i andre pasientprøver enn fra blod og spinalvæske blir sjelden oppbevart i laboratoriene. Hva som har vært tilgjengelig for genotyping har derfor ofte vært tilfeldig og har variert mye fra sted til sted. I tiden etter at utbruddet ble oppdaget forsøkte undersøkelsen å systematisere hvilke prøver som ble sendt til genotyping. Praksis har likevel variert mellom sykehus. Mens funn i blod og spinalvæske nok gir et sant bilde av størrelsen og fordelingen mellom sykehus, gjør ikke funn i andre prøvematerialer det i samme grad. For å minimalisere seleksjonskjevheten har deler av analysen bare vært utført på pasienter med genotypet funn i blod eller spinalvæske.

Dent-O-Sept munnpensel har også vært mye brukt ved andre institusjoner enn sykehus, som sykehjem, bo- og omsorgshjem, rehabiliteringsinstitusjoner og i hjemmesykepleien. Selv om denne undersøkelsen – så langt det har latt seg gjøre – har forsøkt å finne pasienter med utbruddsstammen også utenfor sykehus, har det bare resultert i funn av åtte pasienter. Andre prøver enn fra blod og spinalvæske er i liten grad fryst ned og tatt vare på ved de medisinske mikrobiologiske avdelingene. *Pseudomonas* er et meget vanlig funn i pasientprøver som fra sår, urin og hals og ikke alltid er disse sendt til genotyping. Det totale omfanget er derfor vanskelig å dokumentere sikkert. Men ved alvorlige infeksjoner som blodforgiftning vil pasientene som oftest bli lagt inn i sykehus.

Utfylling av det kliniske skjemaet på hver av pasientene gir rom for mange skjevheter. Mange av skjemaene er tydelig fylt ut med stor flid og nøyaktighet, andre inneholder svært sparsomt med informasjon. Mange pasienter har svært omfattende journaler og det kan være vanskelig å vite hva som skal med og å finne de relevante opplysningene. Enkelte av spørsmålene legger opp til skjønnsmessige vurderinger fordi opplysningene ikke finnes nedtegnet i journalen.

Et av disse – om pasienten brukte Dent-O-Sept under oppholdet – vil kunne farges av at utfylleren vet om pasienten hadde utbruddsstammen eller ikke. For andre spørsmål viser utfyllingen stor variasjon mellom utfyllerne. Ikke minst gjelder det spørsmålet om mulig sammenheng mellom pseudomonasinfeksjon og død. En omfattende gjennomgang av pasientenes journaler kan gi bedre grunnlag for slike vurderinger.

I denne rapporten er det kun gjort univariatanalyser av risikofaktorer for død og for å ha utbruddsstammen. De ulike faktorene kan innbyrdes påvirke hverandre. I det videre arbeidet med dette undersøkelsesmaterialet vil vi søke å utdype dette nærmere. Til slutt kan vi ikke utelukke feil i innlegging av dataene selv om det er lagt ned et betydelig arbeid i å kvalitetskontrollere dataene.

Vurderinger

Første tilfelle av infeksjon med utbruddsstammen var fra november 2000 og ytterligere fem tilfeller fra april-mai 2002. Deretter startet utbruddet i november 2001. Vi har tidligere funnet at utbruddsstammen av *Pseudomonas aeruginosa* var til stede i flere Dent-O-Sept munnpensler produsert i uke 38 (midten av september), 2001 og senere. Dette er fem uker før utbruddet startet (figur 3).

Vi har også funnet seks sykdomstilfeller forårsaket av utbruddsstammen fra før uke 38, 2001. Vi antar at disse også skyldes forurensing fra Dent-O-Sept uten at vi i dag har klart å spore tilbake noen slike gamle pensler med bakterier. Det er svært lite sannsynlig at genotypisk identiske bakteriestammer har ulikt opphav.

Nye tilfeller med utbruddsstammen av *Pseudomonas aeruginosa* avtok raskt etter at produktet var fjernet fra markedet 9. april 2002. Funn i blod og spinalvæske avtok raskere enn i andre prøvematerialer. At ikke nye tilfeller stoppet opp umiddelbart etter at produktet ble fjernet fra markedet, kan ha flere forklaringer. Pasienten kan ha blitt smittet med bakterien uten å ha blitt syk med en gang og lenge før første prøve ble tatt. Smitte kan også ha skjedd mellom pasienter, flere sykehus har godtgjort dette. I hvilken grad pasient-til-pasient-smitte har skjedd og ikke direkte smitte fra munnpenslene, kan ikke denne undersøkelsen gi sikkert svar på. Kanskje en tredel er smittet indirekte via andre gjenstander eller personer i sykehuset.

Dette utbruddet må kunne sies å ha vært over ved utgangen av oktober 2002 da det ble påvist fire tilfeller, selv om et enkelttilfelle også ble påvist i desember samme år. Undersøkelsen ble avsluttet ved utgangen av 2002. Det kan ikke utelukkes at det kan oppstå enkelttilfeller av utbruddsstammen av *Pseudomonas aeruginosa* også i 2003. Vår vurdering er at omfanget av alvorlige infeksjoner med utbruddsstammen i så fall

vil være svært lavt, om det vil forekomme i det hele tatt. Bruk av Dent-O-Sept munnpensel i helsetjenesten opphørte nokså umiddelbart i april 2002. Tilfellene som oppsto etter den tid regner vi med skyldes smitte fra bakterier som hadde etablert seg i sykehusmiljøet eller hos personell eller pasienter uten å gi sykdom.

Denne pasientundersøkelsen bidrar ytterligere til å befeste at Dent-O-Sept var smitekilden for utbruddet:

- For det første hadde en rekke pasienter infeksjon med en *Pseudomonas aeruginosa*-stamme (utbruddsstammen) som var genetisk identisk med den stammen som ble påvist i Dent-O-Sept-pensler.
- For det andre er det en klar tidsmessig sammenheng mellom massiv forurensing av Dent-O-Sept-pensler og hyppigheten av sykdom blant mennesker. Utbruddet startet få uker etter at Dent-O-Sept-partier med utbredt forurensing ble sendt ut på markedet, og utbruddet gikk over kort tid etter at Dent-O-Sept ble trukket tilbake.

Av de 231 pasientene med utbruddsstammen av *Pseudomonas aeruginosa* døde 71 pasienter mens de var innlagt. I tillegg ble sju av pasientene rapportert med følgetilstander. En detaljert oppfølging av hver av disse har ligget utenfor mandatet til denne kartleggingsundersøkelsen.

Helsetilsynet har ansvaret for å føre tilsyn med helsetjenesten. I følge § 3-3 i spesialisthelsetjenesteloven skal en helseinstitusjon gi skriftlig melding til Helsetilsynet i fylket om betydelig personskaade som voldes på pasient som følge av ytelse av helsetjeneste. Ved gjennomføringen av denne undersøkelsen har Helsetilsynet fortløpende fått beskjed om alle pasienter som har fått påvist utbruddsstammen av *Pseudomonas aeruginosa*.

Konsekvenser for infeksjonsovervåking

Utbruddet startet egentlig i november 2001 og de første refleksjonene om en økning av pseudomonasinfeksjoner i intensivavdelinger kom samme måned, selv om utbruddet ble varslet i februar. Et viktig spørsmål er om oppdagelse av utbrudd kan bedres.

Klinisk og mikrobiologisk årvåkenhet vil alltid være den viktigste måten å oppdage utbrudd på. Bedre overvåkingssystemer av sykehusinfeksjoner på sykehusene vil være et positivt bidrag. Likeledes vil forbedrede rapporteringsrutiner fra medisinsk mikrobiologiske avdelinger og et tettere samarbeid med smittevernpersonell være viktig.

Dette utbruddet rammet 24 sykehus. Med få tilfeller ved mange av sykehusene kan et slikt utbrudd være vanskelig å oppdage. Aggregering av mikrobiologiske funn nasjonalt kan være en måte å oppdage utbrudd med få tilfeller ved flere sykehus. Når elektronisk melding fra medisinsk mikrobiologiske avdelinger i Meldingssystem for smittsomme sykdommer (MSIS) er

innført i løpet av 2003, vil periodemessig rapportering til en nasjonale database kunne gjøres uten bruk av store ressurser. Det bør derfor vurderes å innføre en meldingsplikt for funn av visse mikrober i visse prøvematerialer, for eksempel alle bakteriefunn i blodkulturer.

Detaljundersøkelse av *Pseudomonas aeruginosa* med genotyping var nødvendig for å kunne skille utbruddsstammen fra andre bakteriestammer. For noen andre mikrober, gjøres det i dag en slik genotyping rutinemessig for alle infeksjonstilfeller, for eksempel ved meningokokksykdom. Genotyping er ofte en relativt dyr og ressurskrevende metode. Vi ser ikke at det er nødvendig å anbefale rutinemessig genotyping av *Pseudomonas aeruginosa* etter dette utbruddet. Neste gang kan utbruddet skyldes en annen mikrobe.

Medisinsk mikrobiologiske avdelinger og Folkehelseinstituttet er nå i sluttfasen med å gjennomgå hvilke mikrober vi bør ha en nasjonal referansefunksjon for (ofte inkludert genotyping) og ved hvilke laboratorier dette bør gjøres.

Helsedepartementet har satt ned en arbeidsgruppe som skal lage en handlingsplan for å forebygge sykehusinfeksjoner i Norge. Den skal være klar i september 2003. Her vil det bli foreslått flere tiltak for å bedre overvåkingen av sykehusinfeksjoner ved norske sykehus.

Nasjonalt folkehelseinstitutt
21.08.2003

Vedlegg 2: Spørreskjema

Referanser

1. Total viable aerobic count. Ph. Eur. 4 (2002: 2.6.12) (Ph. Eur. = Den Europeiske Farmakopè)
2. Microbial examination of non-sterile products (Test for specified micro-organisms) *Pseudomonas aeruginosa*. Ph. Eur. 4 (2002: 2.6.13)
3. Efficacy of antimicrobial preservation. Ph. Eur. 4 (2002: 5.1.3)

Sammendrag

Råvarene *Vademecum Munnvann Original, Glycerol* og *Rektifisert sprit* inngår i Dent-O-Sept løsning ved produksjon av Dent-O-Sept pensler.

Desinfeksjonsmidlet *FAWA Desinfect* i 0,5% løsning brukes til desinfeksjon av utstyr som benyttes ved fremstilling av Dent-O-Sept pensler.

Bestemmelse av totalinnhold av mikroorganismer i henhold til Ph. Eur. (referanse 1)

Hver enkelt råvare og desinfeksjonsmidlet ble analysert uforynnet.

Det ble påvist sporedannende mikroorganismer, *Bacillus spp* i *FAWA Desinfect*.

Spesifikk påvisning av Pseudomonas aeruginosa i henhold til Ph. Eur. (referanse 2)

Hver enkelt råvare og desinfeksjonsmidlet ble analysert uforynnet.

Pseudomonas aeruginosa ble ikke påvist i noen av løsningene.

Antimikrobiell effekt, belastningsforsøk i henhold til Ph. Eur. (referanse 3)

Følgende løsninger ble belastet med 1×10^6 CFU/ml (CFU = Colony Forming Unit) av *Pseudomonas aeruginosa* utbruddsstamme (pensel merket 47/01) og referansestamme (ATCC 9027):

- Dent-O-Sept løsning
- Dent-O-Sept løsning fortyntet 1:10
- *FAWA Desinfect* 0,5%
- *FAWA Desinfect* 0,05%

For utbruddsstammen ble det oppnådd 5-6 log-trinns reduksjon av tilsatt antall CFU i løpet av 15

minutter i Dent-O-Sept løsning, *FAWA Desinfect* 0,5% og *FAWA Desinfect* 0,05%. Når utbruddsstammen ble tilsatt i Dent-O-Sept løsning fortyntet 1:10, ble det oppnådd 6 log-trinns reduksjon av tilsatt antall CFU i løpet av 3 - 6 timer.

For referansestamme ble det oppnådd 6 log-trinns reduksjon av tilsatt antall CFU i løpet av 15 minutter i alle de fire løsningene som ble testet.

Konklusjon

Pseudomonas aeruginosa i laboratoriekultur av henholdsvis utbruddsstamme (fra pensel, merket 47/01) og referansestamme (ATCC 9027) overlever ikke i Dent-O-Sept løsning eller i desinfeksjonsmidlet *FAWA Desinfect* 0,5%.

Dette gjelder også for Dent-O-Sept løsning fortyntet 1:10 og *FAWA Desinfect* 0,05%.

Hensikt

Hensikten var å undersøke generell mikrobiologisk kvalitet, og spesifikt på forekomst av *Pseudomonas aeruginosa* i råvarer og desinfeksjonsmiddel.

Hensikten var også å undersøke antimikrobiell effekt av Dent-O-Sept løsning og *FAWA Desinfect* 0,5% overfor *Pseudomonas aeruginosa* (utbruddsstamme og referansestamme).

Prinsipp for kontrollmetoder

Kontrollmetodene som er angitt i den Europeiske Farmakopè, Ph. Eur. (referanse 1,2,3), skal gi optimale betingelser for påvisning av mikroorganismer som finnes på eller i produkter som testes.

Bestemmelse av totalinnhold av mikroorganismer / Spesifikk test på forekomst av Pseudomonas aeruginosa

Testene utføres på uforynnede råvarer og desinfeksjonsmiddel. Membranfiltrering benyttes. Membranene dyrkes på fast og flytende vekstmedium. For spesifikk påvisning av *Pseudomonas aeruginosa* brukes i tillegg selektivt vekstmedium.

Antimikrobiell effekt

Antimikrobiell effekt av løsninger utføres ved å bestemme grad av overlevelse hos tilsatte *Pseudomonas aeruginosa* av henholdsvis utbruddsstamme og referansestamme etter eksponering i løsningene i angitte tider.

Ansvarlig

Divisjon for smittevern, ansvarlig Karin Nord.
Forskene ble utført av Eva Engeset.

Utførelse og resultater

Forskene ble utført i perioden juni – august 2002

Utstyr

- Millipore Microfil™ membranfiltreringssystem m / 0,45 µm membraner (MIHAWG090) for glyserol
- Millipore Durapore 0,45 µm membraner (HVLPO4700) for FAWA, Vademecum, Sprit
- Vannbad Grant Y14
- Steriliserte glassvarer
- McFarland standard nr. 5 med tetthet $1,5 \times 10^9$ CFU/ml
- APILAB Plus Database for identifisering

Test på totalinnhold av mikroorganismer i råvarer og desinfeksjonsmiddel

Utførelse

Råvarer

- Vademecum / Sprit blanding Snøgg:
1 x Sprit 3 liter / Vademecum 6 liter i 10-liters plastkanne (merket 036006 / 036006)
- Vademecum Munnvann Original
1 x 6 liter i 10-liters plastkanne
- Glyserol 4813 (99,5%)
Batch nr. 10212. 1 x 16 liter i 20-liters plastkanne
- Rektifisert sprit
Batch nr. L002017 (07:57) 1 x 1 liter på 1-liters plastflaske

Desinfeksjonsmiddel

- FAWA Desinfect
1 x 5 liter i 5 liters plastkanne

100 ml av hver råvare og desinfeksjonsmiddel ble membranfiltrert. Hver membran ble skylt med peptonvann. Membraner ble dyrket på fast vekstmedium, TSA, PCA og Columbia agar, for kvantitativ bestemmelse av antall CFU, og på 100 ml Trypcase soya buljong for kvalitativ analyse; vekst / ikke vekst.

Resultater

Resultatene er presentert i tabell 1.

Det ble påvist mikroorganismer i FAWA Desinfect (se tabell 1), men dette var ikke *Pseudomonas*.

Mikroorganismer i FAWA Desinfect ble typet ved mikroskopi av Gramfarget preparat og API identifikasjonssystem. Det ble brukt API 50 CHB og API 20 E. Tilleggster: Vekst ved 50 °C, anaerob vekst, bevegelighet og oxidase.

Bacillus stearothermophilus og 3 varianter av *Bacillus licheniformis* ble påvist.

Test for spesifikk påvisning av *Pseudomonas aeruginosa*

Utførelse

Råvarer

- Vademecum / Sprit blanding Snøgg:
1 x Sprit 3 liter / Vademecum 6 liter i 10-liters plastkanne (merket 036006 / 036006)
- Vademecum Munnvann Original
1 x 6 liter i 10-liters plastkanne
- Glyserol 4813 (99,5%)
Batch nr. 10212. 1 x 16 liter i 20-liters plastkanne
- Rektifisert sprit
Batch nr. L002017 (07:57) 1 x 1 liter på 1-liters plastflaske

Desinfeksjonsmiddel

- FAWA Desinfect
1 x 5 liter i 5 liters plastkanne

10 ml av hver enkelt råvare og desinfeksjonsmiddel ble membranfiltrert. Hver membran ble skylt med peptonvann.

Membraner ble dyrket på 100 ml Trypcase soya buljong, for oppformering av evt. forekommende *Pseudomonas aeruginosa*.

Forekomst av *Pseudomonas aeruginosa* skal bekreftes kvalitativt ved subkultur av påvist vekst i TSB på selektivt medium: Cetrinide agar.

Resultater

Resultatene er presentert i tabell 2.

Bare FAWA Desinfect viste vekst i TSB. Utsåing på Cetrinide agar ga ingen oppvekst.

Pseudomonas aeruginosa ble dermed ikke påvist i noen av råvarene eller i desinfeksjonsmidlet.

Tabell 1: Bestemmelse av totalinnhold av mikroorganismer i råvarer.

Råvare	Antall ml filtrert pr. membran	Antall ml skylle-væske pr. membran	Dyrkningsmedium for membran	Inkuberingsbetingelser for membran	Resultater
Vademecum/Sprit bland. Snøgg. (ufortynnet)	100 ml	3 x 100 ml peptonvann	TSA PCA Columbia TSB 100 ml	30 °C i 7 døgn	TSA: Ikke påvist vekst PCA: Ikke påvist vekst Columbia: Ikke påvist vekst TSB 100 ml: Ikke påvist vekst
Vademecum original (ufortynnet)	100 ml	3 x 100 ml peptonvann	TSA PCA Columbia TSB 100 ml	30 °C i 7 døgn	TSA: Ikke påvist vekst PCA: Ikke påvist vekst Columbia: Ikke påvist vekst TSB 100 ml: Ikke påvist vekst
Glyserol (ufortynnet)	100 ml	3 x 100 ml peptonvann	TSA PCA Columbia TSB 100 ml	30 °C i 7 døgn	TSA: Ikke påvist vekst PCA: Ikke påvist vekst Columbia: Ikke påvist vekst TSB 100 ml: Ikke påvist vekst
Rekt. Sprit (ufortynnet)	100 ml	3 x 100 ml peptonvann	TSA PCA Columbia TSB 100 ml	30 °C i 7 døgn	TSA: Ikke påvist vekst PCA: Ikke påvist vekst Columbia: Ikke påvist vekst TSB 100 ml: Ikke påvist vekst
FAWA Desinfect (ufortynnet)	100 ml	3 x 100 ml peptonvann	TSA PCA Columbia TSB 100 ml	30 °C i 7 døgn	TSA: Påvist 12 CFU PCA: Påvist 8 CFU Columbia: Påvist 12 CFU TSB 100 ml: Vekst <u>Identifikasjon:</u> - Bacillus stearothermophilus - Bacillus licheniformis (3 varianter)

Tabell 2 Spesifikk test for påvisning av *Pseudomonas aeruginosa* i råvarer.

Råvare	Antall ml filtrert pr. membran	Volum skylle-væske pr. membran	Inkuberingsbetingelser for membran i TSB	Dyrking i TSB: Resultater	Inkuberingsbetingelser for subkultur på Cetrinide agar	Dyrking på Cetrinide agar: Resultater
Vademecum/Sprittbland. Snøgg. (ufortynnet)	10 ml	3 x 100 ml peptonvann	35,5 °C i 18-48 timer	Ikke påvist vekst	Ikke utført	Ikke utført
Vademecum original (ufortynnet)	10 ml	3 x 100 ml peptonvann	35,5 °C i 18-48 timer	Ikke påvist vekst	Ikke utført	Ikke utført
Glyserol (ufortynnet)	10 ml	3 x 100 ml peptonvann	35,5 °C i 18-48 timer	Ikke påvist vekst	Ikke utført	Ikke utført
Rekt. Sprit (ufortynnet)	10 ml	3 x 100 ml peptonvann	35,5 °C i 18-48 timer	Ikke påvist vekst	Ikke utført	Ikke utført
FAWA Desinfect (ufortynnet)	10 ml	3 x 100 ml peptonvann	35,5 °C i 18-48 timer	Påvist vekst *	35,5 °C i 18-72 timer	Ingen vekst

* Det ble tatt subkultur på Cetrinide agar

Antimikrobiell effekt

Utførelse

Testen ble utført på følgende løsninger:

- Dent-O-Sept løsning
- Dent-O-Sept løsning fortynt 1:10
- FAWA Desinfect, 0,5%
- FAWA Desinfect, 0,05%

Det ble brukt kranvann behandlet ved oppvarming til 95 °C ved fremstilling og fortyning av løsningene.

(Det ble også gjennomført forsøk hvor man benyttet WFI (Water for injection) ved tillaging av løsningene. Resultatene fra disse forsøkene er ikke oppsummert i rapporten.)

>>

Stammer

Hver løsning ble belastet med følgende stammer separat:

- *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027, referansestamme (MicroBioLogics)
- *Pseudomonas aeruginosa*, utbruddsstamme fra pensel 47/01 (Ullevål)

Metode

Hver løsning ble belastet (inokulert) med teststammen og oppbevart ved værelsestemperatur (21 ± 1 °C) under forsøket.

Løsningene inneholdt ca. 1×10^6 CFU/ml etter inokulering. Peptonvann ble inokulert parallelt for å bestemme initialt antall CFU/ml løsning .

Løsningene ble testet på innhold av overlevende *Pseudomonas aeruginosa* i prøveuttak umiddelbart etter inokulering og deretter etter 15 min. – 24 timers eksponeringstid.

Det ble brukt membranfiltrering og direkte utsåing

av henholdsvis 1 ml og 0,1 ml prøveuttak. Membraner ble skylt med peptonvann. Prøvene ble dyrket på TSA agar .

Resultater

Resultatene er presentert i tabell 3 og 4.

Resultatene er angitt som log-trinns reduksjon av antall tilsatte testorganismer.(1 log trinn tilsvarer 90,0 % reduksjon. 2 log trinn tilsvarer 99,0% reduksjon, 3 log trinn tilsvarer 99,9 % reduksjon, osv.)

For utbruddsstammen ble det oppnådd 5-6 log-trinns reduksjon av tilsatt antall CFU i løpet av 15 minutter i Dent-O-Sept løsning, FAWA Desinfect 0,5% og FAWA Desinfect 0,05%. Når utbruddsstammen ble tilsatt i Dent-O-Sept løsning fortyntet 1:10, ble det oppnådd 6 log-trinns reduksjon av tilsatt antall CFU i løpet av 3 – 6 timer.

For referansestamme ble det oppnådd 6 log-trinns reduksjon av tilsatt antall CFU i løpet av 15 minutter i alle de fire løsningene som ble testet.

Tabell 3: Antimikrobiell effekt. Resultater fra forsøk med *Pseudomonas aeruginosa*, utbruddsstamme 47/01.

Tilsatt ca. 10^6 CFU pr. ml løsning

Antall CFU pr. ml løsning påvist etter belastning og eksponering ved angitte tider.						
Løsninger	Prøveuttak umiddelbart etter belastning	15 min. eksponering	3 timer eksponering	6 timer eksponering	24 timer eksponering	Reduksjon av antall CFU etter eksponering
Kontroll. Peptonvann	$1,0 \times 10^6$ CFU / ml	Ikke utført	Ikke utført	$1,0 \times 10^6$ CFU / ml	Ikke utført	Ingen sign. endring i antall CFU etter 6 timers henstand.
Dent-O-Sept løsning	Ikke påvist vekst i uttak fortyntet 1:100 *	1 CFU / ml	Ikke påvist vekst	Ikke påvist vekst	Ikke påvist vekst	6 log-trinn i løpet av 15 min.
Dent-O-Sept løsning fortyntet 1:10	1×10^6 CFU / ml	$1-5 \times 10^3$ CFU / ml	< 10 CFU / ml	Ikke påvist vekst	Ikke påvist vekst	2-3 log-trinn i løpet av 15 min. 6 log-trinn i løpet av 3-6 timer
FAWA Desinfect. 0,5% løsning	2×10^2 CFU / ml	1 CFU / ml	Ikke påvist vekst	Ikke påvist vekst	Ikke påvist vekst	Ca. 4 log-trinn umiddelbart etter belastning 6 log-trinn i løpet av 15 min.
FAWA Desinfect. 0,05% løsning	1×10^3 CFU / ml	< 10 CFU / ml	Ikke påvist vekst	Ikke påvist vekst	Ikke påvist vekst	Ca. 3 log-trinn umiddelbart etter belastning 5-6 log-trinn i løpet av 15 min.

* Ikke testet i uforyntet uttak

Tabell 4: Antimikrobiell effekt. Resultater fra forsøk med *Pseudomonas aeruginosa*, utbruddsstamme 47/01.

Tilsatt ca. 10^6 CFU pr. ml løsning

Antall CFU pr. ml løsning påvist etter belastning og eksponering ved angitte tider.						
Løsning	Prøveuttak umiddelbart etter belastning	15 min.	3 timer	6 timer	24 timer	Reduksjon av antall CFU etter eksponering
Kontroll. Peptonvann	$1,5 \times 10^6$ CFU / ml	Ikke utført	Ikke utført	$1,4 \times 10^6$ CFU / ml	Ikke utført	Ingen sign. endring i antall CFU etter 6 timers henstand.
Dent-O-Sept løsning	Ikke påvist vekst i uttak fortyntet 1:10 *	1 CFU / ml	Ikke påvist vekst	Ikke påvist vekst	Ikke påvist vekst	6 log-trinn i løpet av 15 min.
Dent-O-Sept løsning fortyntet 1:10	Ca. 10^6 CFU / ml	Ikke påvist vekst	Ikke påvist vekst	Ikke påvist vekst	Ikke påvist vekst	6 log-trinn i løpet av 15 min.
FAWA Desinfect. 0,5% løsning	1 CFU / ml	1 CFU / ml	Ikke påvist vekst	Ikke påvist vekst	Ikke påvist vekst	6 log-trinn umiddelbart etter belastning
FAWA Desinfect. 0,05% løsning	Ca. 9×10^1 CFU / ml	Ikke påvist vekst	Ikke påvist vekst	Ikke påvist vekst	Ikke påvist vekst	Ca.4 log-trinn umiddelbart etter belastning 6 log-trinn i løpet av 15 min.

* Ikke testet i uforyntet uttak

Kontroll av metodikk

Hver metode er kontrollert m.h.t. vekstegenskaper som angitt i forskriftene i den Europeiske Farmakopé. Kontrollen omfatter bruk av anbefalte referanse-testorganismer for å dokumentere at det ikke foreligger veksthemming under dyrking.

Diskusjon

Resistens hos utbruddsstamme

Forsøkene viste ingen resistens hos utbruddsstammen av *Pseudomonas aeruginosa* i laboratoriekultur overfor hhv. Dent-O-Sept løsning og desinfeksjonsmidlet FAWA Desinfect 0,5%. Stammen har likevel overlevd i produksjonsanlegget og i Dent-O-Sept munnpensler.

Utbruddsstammen er påvist i forbindelsesslangen mellom tappekran for vann og blandetank for Dent-O-Sept løsning. Det var ingen rutiner for rengjøring, desinfisering eller bytte av denne slangen. Stammen kan ha etablert seg i slangen og forandret metabolisme og resistensmønster som en overlevelsesmekanisme.

Pseudomonas aeruginosa kan danne biofilm i vannanlegg. Organismer i biofilm forandrer metabolisme, og kan ha betydelig økt resistens mot kjemisk desinfeksjon i forhold til de samme organismer i oppdyrket laboratoriekultur.

Fragmenter av en eventuell biofilm i slangen kan ha løsnet og ført til forurensning av munnpenslene.

Konklusjon

- Det ble påvist forekomst av mikroorganismer i FAWA Desinfect; ca.1 CFU/ml i uforynnnet løsning. Det ble påvist sporedannende *Bacillus spp*: Identifikasjon viste henholdsvis *Bacillus licheniformis*, sannsynligvis 3 varianter, og *Bacillus stearothermophilus*.
- *Pseudomonas aeruginosa* ble ikke påvist i noen av råvarene som inngår i Dent-O-Sept løsningen, eller i desinfeksjonsmidlet FAWA Desinfect.
- *Pseudomonas aeruginosa* i laboratoriekultur av henholdsvis utbruddsstamme (fra pensel, merket 47/01) og referansestamme (ATCC 9027) overlever ikke eller formerer seg i Dent-O-Sept løsning eller i desinfeksjonsmidlet FAWA Desinfect. For utbruddsstammen ble det oppnådd 5-6 log-trinns reduksjon av tilsatt antall CFU i løpet av 15 minutter i Dent-O-Sept løsning, FAWA Desinfect 0,5% og FAWA Desinfect 0,05%. Når utbruddsstammen ble tilsatt i Dent-O-Sept løsning fortynt 1:10, ble det oppnådd 6 log-trinns reduksjon av

tilsatt antall CFU i løpet av 3 - 6 timer.

For referansestamme ble det oppnådd 6 log-trinns reduksjon av tilsatt antall CFU i løpet av 15 minutter i alle de fire løsningene som ble testet.

Smittevern i sykehus – faglige rapporter

Vi viser til brev datert 24.04.2002 hvor direktoratet ber om to rapporter fra Folkehelseinstituttet og til senere e-postkorrespondanse mellom Hans Petter Aarseth i direktoratet og Bjørn G. Iversen her.

Den første rapporten det bes om vil følge når kartleggingsundersøkelsen av pasienter med Pseudomonasinfeksjoner er ferdig.

For den andre rapporten bes det om en vurdering av smittesituasjonen ved norske sykehus og særlig den relative betydningen av en rekke enkeltfaktorer (kontaminert medisinsk utstyr av typen Dent-O-Sept, annet kontaminert medisinsk utstyr; utlitstrekkelig håndhygiene; utlitstrekkelig utstyrhygiene; renhold av utstyr; manglende mulighet til å isolere pasienter med infeksjon; trange forhold ved intensivavdelinger; korridorpasienter; renhold av lokaler; bygningstekniske forhold; ventilasjon med mer; andre vesentlige smitteveier). Som kommunisert tidligere med direktoratet er dette et oppdrag som kan løses med en svært stor utredning eller med en kortere oversikt. Vi håper det nedestående tilfredsstiller direktoratets behov i denne omgang og bidrar gjerne ytterligere ved behov, eventuelt i møte.

Innløpende kommentarer

Vi synes det er nyttig å tenke seg risikoen for at en pasient skal få en sykehusinfeksjon bestemmes av tre grupper forhold (som dels samvirker):

- 1 Forhold ved pasienten. For eksempel er pasienter med redusert immunforsvar på grunn av underliggende sykdommer (kreft, diabetes, nyresvikt, HIV-infeksjon mv) mer utsatt for infeksjon.
- 2 Forhold ved sykehuset. For eksempel de faktorer direktoratet nevner.
- 3 Forhold pasienten settes for, særlig invasive prosedyrer og inngrep. For eksempel er de hyppigste sykehusinfeksjonstypene alle nært assosiert med visse prosedyrer som bryter hud- eller slimhinnebarrierene: urinveisinfeksjoner med kateterisering, nedre luftveisinfeksjoner med assistert ventilasjon, kirurgiske sårinfeksjoner med kirurgiske inngrep og bakteriemer med innleggende venøse kanyler. Andre ubehagelige forhold kan være immunsvakkende behandling, langvarig sengelie og langvarig antibiotikabehandling.

Vi antar at i et moderne sykehus er forhold ved pasienten (1) og forhold pasienten utsettes for (3) de klart viktigste risikofaktorene fordi forholdene ved sykehusene overveiende er meget gode. Ettersom forholdene 1 og 3 i stor grad er uavgjorte (pasienten *har* kreft, og pasienten *må* opereres), vil forebyggingsinnsatsen for å oppnå ytterligere forbedringer gjerne rettes mot forhold ved sykehuset.

Det fins lite god forskning på den relative betydningen av forhold ved sykehuset for risikoen for sykehusinfeksjoner. Betydningen og dermed prioriteringen mellom tiltak må derfor i stor grad bygge på generelle smittevernfaglig resonementer og faglig begrunnede antakelser. For eksempel er det rimelig å anta at høyt pasientbelegg, inkludert korridorpasienter, øker personellets arbeidspress og reduserer hyppigheten av håndvask mellom pasientkontakter og dermed øker spredningen av smittestoffer.

Kontaminert medisinsk utstyr av typen Dent-O-Sept og annet kontaminert medisinsk utstyr

Det er publisert mange enkeltrapporter om utbrudd forårsaket av medisinsk utstyr. Mange, men ikke alle, er knyttet til fuktige produkter. Vi har derimot ikke funnet publikasjoner som angir hvor stor andel av sykehusinfeksjoner som skyldes slikt utstyr. Sannsynligvis utgjør slike utbrudd en liten andel av infeksjonene, men utbruddene kan få et betydelig omfang og stor oppmerksomhet. Det er også grunn til å regne med at disse infeksjonene kan være mer alvorlige enn "vanlige sykehusinfeksjoner", når utstyret er brukt i invasive prosedyrer i den tro at det er sterilt.

Utlitstrekkelig håndhygiene

Utlitstrekkelig håndhygiene angis ofte som den viktigste enkeltfaktoren som forårsaker sykehusinfeksjoner, men det finnes svært få publiserte undersøkelser som viser dette sikkert. En undersøkelse fra 2000 viser effekt av et omfattende håndhygieneprogram med reduksjon i forekomst av sykehusinfeksjoner. Likevel må vi kunne anta at en effektiv håndhygiene er viktig i å redusere antall sykehusinfeksjoner. I forbindelse med den planlagte nasjonale håndhygienekampanjen vil det bli gjennomført en del studier for å kartlegge forhold i norske sykehus og hemmer håndvaskfrekvensen.

Utlitstrekkelig utstyrhygiene, renhold av utstyr

Steriliseringprosedyrer ved norske sykehus regnes som gode. Prosessen blir kvalitetsikret ved gjennomføring av sporeprøver o.l. Mye nytt utstyr derimot er vanskelig å rengjøre og kan ikke steriliseres ved autoklaving, for eksempel fleksible endoskop, enkelte respiratorer osv. Det legges ned mye arbeid i å finne akseptable alternativer for rengjøring og sterilisering.

Manglende mulighet til å isolere pasienter med infeksjon

Det eksisterer publikasjoner om viktigheten av isolering av pasienter med enkelte infeksjonssykdommer, men vi har ikke identifisert studier som viser antall infeksjoner som skyldes manglende isolering. I utkast til nye isolasjonsretningslinjer er det angitt at minst 10% av somatiske sykehussenger bør være isolater og at inntil 1/3 av disse skal være luftsmittisolater. Statens helseinsyn og Helse Bergen HF har gjennomført undersøkelser om forekomst og behov for isolater i Norge og hygienepersonells vurdering av hvilken behov det er. Disse kartleggingene viser at det er et udekket behov for isolater ved norske sykehus, men omfanget av underdekningen kan diskuteres.

Korridorpasienter

Korridorpasienter er ikke ønskelig, også av smittehensyn. Undersøkelser viser at færre sykepleiere per pasient øker risikoen for sykehusinfeksjoner. Det er også beskrevet at korridorpasienter reduserer håndhygienefrekvensen blant personalet. Bortsett fra dette er det lite dokumentasjon på at korridorpasienter øker risikoen for sykehusinfeksjoner. Men alle rasjonelle overlegninger tilsier at det har stor betydning.

Renhold av lokaler

Et regelmessig og riktig utført renhold er estetisk viktig og bidrar til å redusere antall mikroorganismer. Det argumenteres i fagmiljøet for at renhold av lokalet i mindre grad har betydning for infeksjonsutvikling. I noen få utredningsrapporter har man funnet at bakterier som forårsaket infeksjonen var genetisk identiske med bakterier isolert i miljøet. Det er derimot usikkert om årsaksrekkefølgen og det kan følgelig ikke sikkert fastslås hvor stor infeksjonsrisiko bakterier i miljøet utgjør.

Bygningstekniske forhold, ventilasjon med mer, inkl. trange forhold ved intensivavdelinger

Hensiktsmessig utforming og innredning av sykehusavdelingene skal legge til rette for enkel behandling og pleie med gode håndvaskmuligheter og minimale muligheter for smitteoverføring mellom pasienter, eventuelt via personalet. I denne sammenheng regner vi med at antall og plassering av toiletter og håndvasker har betydning samt sengemallet i forhold til arealet. I alle avdelinger, men særlig i intensivavdelinger er det antatt at liten avstand mellom sengene, færre enrom og flere åpne avdelinger med flere sengar i samme rom, færre pleiere per pasient osv. vil øke faren for smittespredning.

Ventilasjonsforholdene er, i smittevernsammenheng, av særlig betydning to steder i sykehus: 1) I isolater for sykdommer som smitter gjennom luften, dvs. tuberkulose, vannkopper og enkelte andre. Her skal ventilasjonen sikre at smittestoffene ikke forlater isolatet. Vi kjenner ikke til infeksjonstilfeller hos andre pasienter eller personal som følge av manglende luftsmitteisolering. 2) I operasjonsstuer er huden som infeksjonsbarriere brutt slik at enhver mikrobe i luften over operasjonsfeltet potensielt kan føre til alvorlig infeksjon. Derfor antas det er gunstig med ventilasjon og andre bygningstekniske forhold som sikrer lave mengder av smittestoffer i luften. Hvor lav bakterieforurensingen i luften bør være, er uondiskutert. Kunnskapsgrunnlaget for de strengeste kravene er utilstrekkelig, jf. SMM-rapport 5/2001: Ventilasjon i operasjonsstuer. Delrapport fra prosjektet "Infeksjonsforebyggende tiltak i operasjonsstuer".

På et samarbeidsmøte den 7.1.2003 mellom Sosial- og helsedirektoratet, Folkehelseinstituttet og sykehusstyrene ved de tidligere regionsykehusene var det enighet om å prioritere en gjennomgang av det som finnes av bygningstekniske veiledere og anbefalinger. Når denne oversikten er klar vil samarbeidsgruppa prioritere hvilke som først bør utarbeides eller revideres.

Oppsummering

Mye av vår kunnskap og anbefalinger er basert på faglige resonneringer, formu og internasjonalt samarbeid og i mindre grad på vitenskapelig gjennomførte undersøkelser. Gradering av de ulike del-faktorene og en innbyrdes sammenlikning av dem blir derfor vanskelig.

En grundig redegjørelse av smittesituasjonen ved norske sykehus vil kreve omfattende vitenskapelig arbeid og en tidkrevende gjennomgang av publisert materiale. Dette vil i noen grad bli gjennomført

som en del av grunnlaget for faglige veiledere innen sykehushygiene. Folkehelseinstituttet har i samarbeid med Sosial- og helsedirektoratet og vårt faglige nettverk av sykehushygienikere ved de tidligere regionsykehusene startet en gjennomgang av faglige veiledere og prioritering av rekkefølgen for utarbeiding av disse.

Vennlig hilsen

Preben Aavitsland
Avdelingsdirektør

Bjørn G. Iversen
Overlege

Kopi: Helsedepartementet
Statens helsetilsyn

Utbruddet av *Pseudomonas aeruginosa***Kartlegging av forekomst hos pasienter i Norge 1999 til 2002****PERSONOPPLYSNINGER**

Navn Fødselsnummer (11 siffer)

PASIENTADMINISTRATIVE OPPLYSNINGER

Innskrivingsdato Utskrivingsdato

Innlagt fra Hjemmet Annet sykehus, spesifiser Annen institusjon, spesifiser Ikke innlagt helseinstitusjon (sykehus, sykehjem e.a.), spesifiser**OPPLYSNINGER OM INFEKSJONEN**

Rekvirent

Prøvemateriale(r) Dato for prøvetaking

Aktuell infeksjonssykdom forårsaket av *Pseudomonas* (jf. definisjonene på baksiden) Sepsis (4.1) Meningitt (6.2) Pneumoni (3.1) Urinveisinfeksjon (1.1) Kolonisering Annen infeksjonssykdom, spesifiser Dato for infeksjonsstartBle det funnet andre mikrober samtidig med *Pseudomonas* og som kan være årsak til infeksjon? Nei Ja

Beskriv i så fall nærmere (agens og infeksjon):

Avdeling hvor pasienten oppholdt seg ved prøvetaking

Var pasienten innlagt intensivavdeling i løpet av sykehusoppholdet? Nei Ja

Avdelinger pasienten lå på de siste 3 ukene før aktuelle infeksjonssykdom brøt ut (fyll ut tabellen):

Avdeling	Inn dato	Ut dato

GRUNNSYKDOMMER OG BEHANDLING

Utskrivingsdiagnoser (ICD-koder)

Kirurgiske inngrep siste 3 uker før pseudomonasinfeksjon? Nei Ja. OperasjonskoderRespiratorbehandling siste 3 ukene før pseudomonasinfeksjon? Nei Ja. VarighetImmunosupprimerende behandling siste 3 ukene før pseudomonasinfeksjon? Nei Ja. BeskrivAntibiotikabehandling siste 3 ukene før pseudomonasinfeksjon? Nei Ja. Hvilke antibiotika

Andre forhold lenger tilbake i tid enn 3 uker som kan forklare pseudomonasinfeksjon?

Brukte pasienten Dent-o-sept under oppholdet Ja, sikkert Ja, sannsynligvis Nei, lite sannsynlig Nei**FØLGETILSTANDER, DØD**

Kan pasienten ha fått en følgetilstand (men, sekvele) av pseudomonasinfeksjonen?

 Nei Vet ikke Ja, spesifiserDøde pasienten under sykehusoppholdet Nei Ja, dødsdato

Beskriv evt. dødsårsak (Legg gjerne ved kopi av dødsattest)

Kan pasientens død ha sammenheng med påvisningen av pseudomonasinfeksjon?

 Nei Vet ikke Ja, beskriv

Skjemaset er utfyllt av E-post Tlf

Vennligst legg det utfylte skjemaet i vedlagte konvolutt og send det inn til Folkehelseinstituttet

Takk for hjelpen!

Sendes MSIS, Folkehelseinstituttet, kopi til pasientens journal