

Kartläggning av ett specifikt utbrott

Det store *Pseudomonas aeruginosa*-utbruddet i norske sykehus

Svensk Förening för Vårdhygien, Södertälje 21.4.2009

Bjørn G. Iversen, Folkehelseinstituttet, Oslo, Norway



**Antiseptisk engangspensel
for munnhygiene**



Konklusjon

- "Liten tue kan velte stort lass"
- Tverrfaglig samarbeid er viktig
Smittevern + mikrobiologi +
infeksjonsmedisin + epidemiologi =
uslåelig kombinasjon
- Utbruddsoppklaring er ressurskrevende
Utbruddsoppklaring er forskning
=> kombiner de to

Begynnelsen

- November 2001 - februar 2002
 - Første mistanke
- Sluttet av februar 2002
 - Folkehelseinstituttet varslet, startet utbruddsoppklaring
- 8. mars 2002
 - Identisk stamme i 2 sykehus
- 15. mars 2002
 - Identisk stamme i 3 sykehus

Trinn i oppklaring av utbrudd

1. Fatte mistanke
2. Verifisere mistanken
3. Etablere samarbeid, varsle
4. Karakterisere utbruddet (tid, sted og person)
5. Lage kasusdefinisjoner (foreløpige og endelige)
6. Danne hypoteser
7. Prøve ut hypotesene
8. Handle for å stoppe utbruddet
9. Iverksette forebyggende tiltak og kontrollere dem
10. Lage rapport

Utbruddsoppklaringsteknikk

- Multisenterutbrudd
 - Sentral organisering, samarbeid lokalt
 - Aktiv informasjonsutveksling
- Tett samarbeid
 - epidemiologi
 - mikrobiologi, inkl. genotyping



Hva er felles faktor?

- **Hva:** *Pseudomonas aeruginosa*
- **Hvem:** Alvorlig syke, ofte kolonisert i luftveier
- **Hvor:** Sykehus, ofte intensivavd., mange sykehus
- **Når:** Mai 2001, hoveddelen etter november 2001
- **Hvordan???**

To hovedteorier

- **Pasientoverføringer**

- Bodø mai 2001
- Ahus 1. nov 2001 fra annet sykehus
- Vanligst

- **Felleskilde**

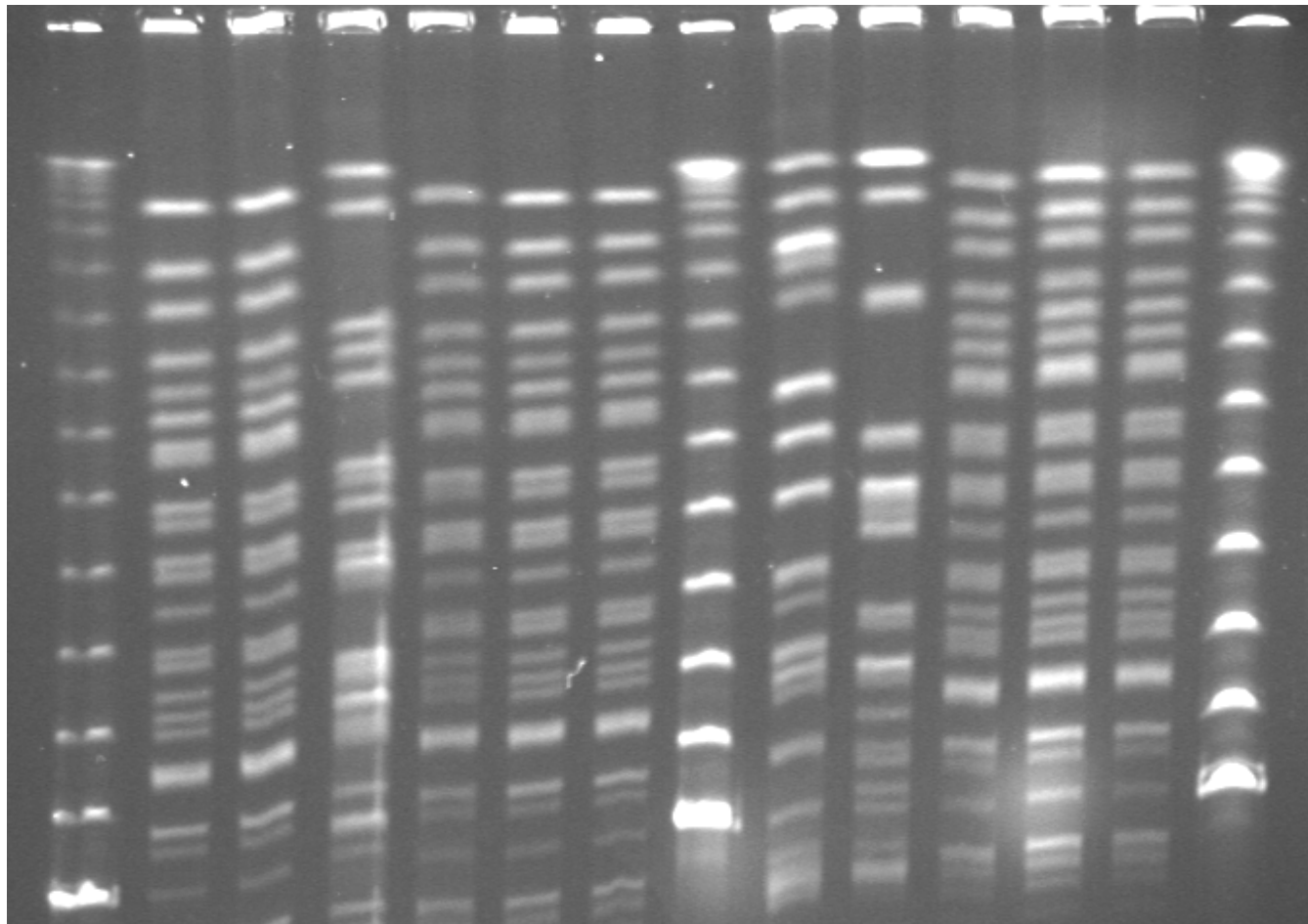
- Samme tidsperiode
- Samme type pasienter
- Samme infeksjonssted (lunger)
- Men hvilken felleskilde??
Et fuktig produkt?



April 2002

- 2.4 Misfargede pensler rapportert
=> Beskjed: Sjekk!
- 8.4, kl. 17:17 Dent-O-Sept batch 47.01
funnet som kilde

Beviset fra St. Olav



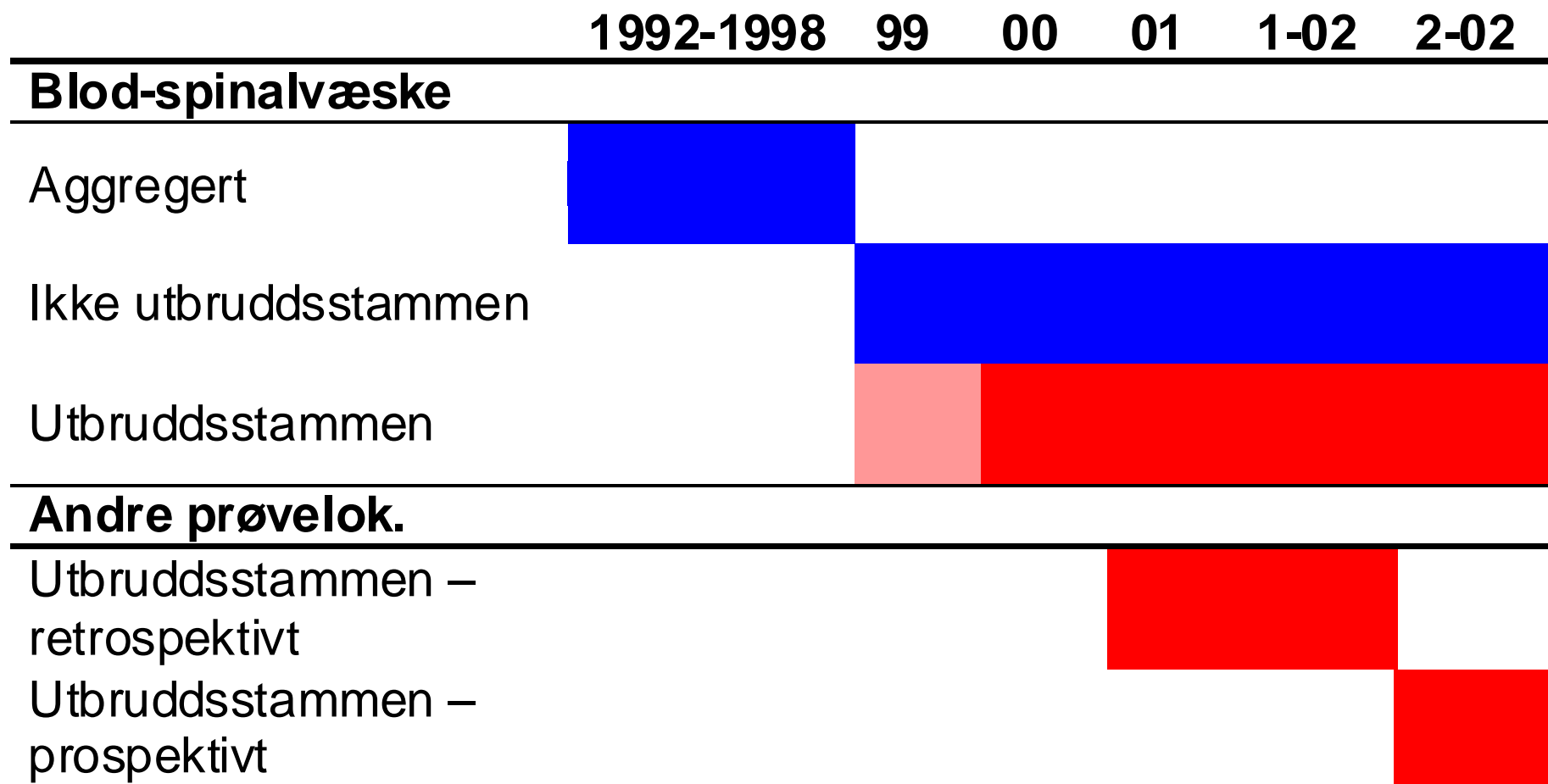
2002 forts.

- 8.4 Folkehelseinstituttet varslet
- 9.4 Varslet myndigheter, sykehus, produsent, de andre nordiske landene og EU
- 9.4 Pressekonferanse
- 12.4: Tilsyn med produsent, utbruddsstammen funnet i produksjonen
- 25.4: Helseministeren redegjør for stortinget
- 28.6: Protokoll for pasientundersøkelser

Kartleggingsundersøkelser

- **Oppdrag 1**
Finn ut alt om forurensning av penslene
- **Oppdrag 2**
Finn alle pasienter som er smittet i utbruddet

Pasientmateriale



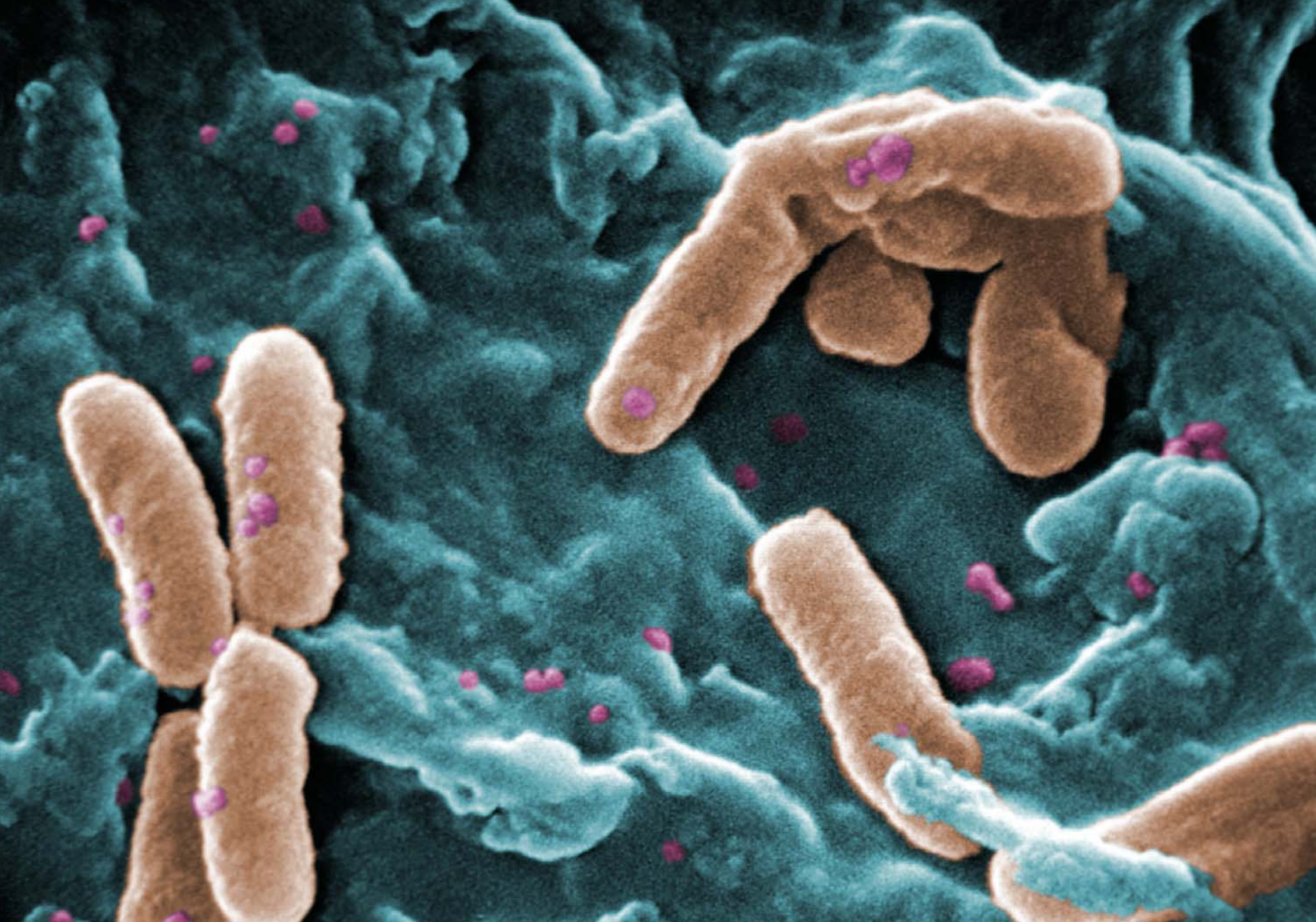
Proessen

- 2002: Stor utbruddsoppklaring
- 2002-2003: Delrapporter
- 2004: Nasjonale rapporter
- 2004-2008 Videre analyse, artikkelskriving
- Avbrudd: Sars, fugleinfluensa osv.
- 2007-2008: Publisering av artikler
- 2009: Disputering?

Akademisk resultat

- ***Pseudomonas aeruginosa* infections in Norway**
An outbreak of *Pseudomonas aeruginosa* infection caused by contaminated Dent-O-Sept mouth swabs and invasive *Pseudomonas aeruginosa* infections in Norway 1992-2002
- **Artikkel 1: Pasientutbruddet**
 - An outbreak of *Pseudomonas aeruginosa* infection caused by contaminated mouth swabs
- **Artikkel 2: Penselforurensing**
 - *Pseudomonas aeruginosa* contamination of mouth swabs during production causing a major outbreak
- **Artikkel 3: Kausalitetsbegrepet i epidemiologien**
 - Questions on causality and responsibility arising from an outbreak of *Pseudomonas aeruginosa* infections in Norway
- **Artikkel 4: Invasive *Pseudomonas*-infeksjoner**
 - Nationwide study of invasive *Pseudomonas aeruginosa* infection in Norway: Importance of underlying disease





Hva er *Pseudomonas aeruginosa*?

- Gram-negativ, aerobe stavbakterie
- Minimale næringskrav, finnes gjerne på fuktige steder som i jord og vann
- Danner lett biofilm (slim) som gjør den mindre følsom for desinfeksjon, antibiotika, varme
- Opportunist, gir sjelden sykdom hos friske, men alvorlig for svekkede

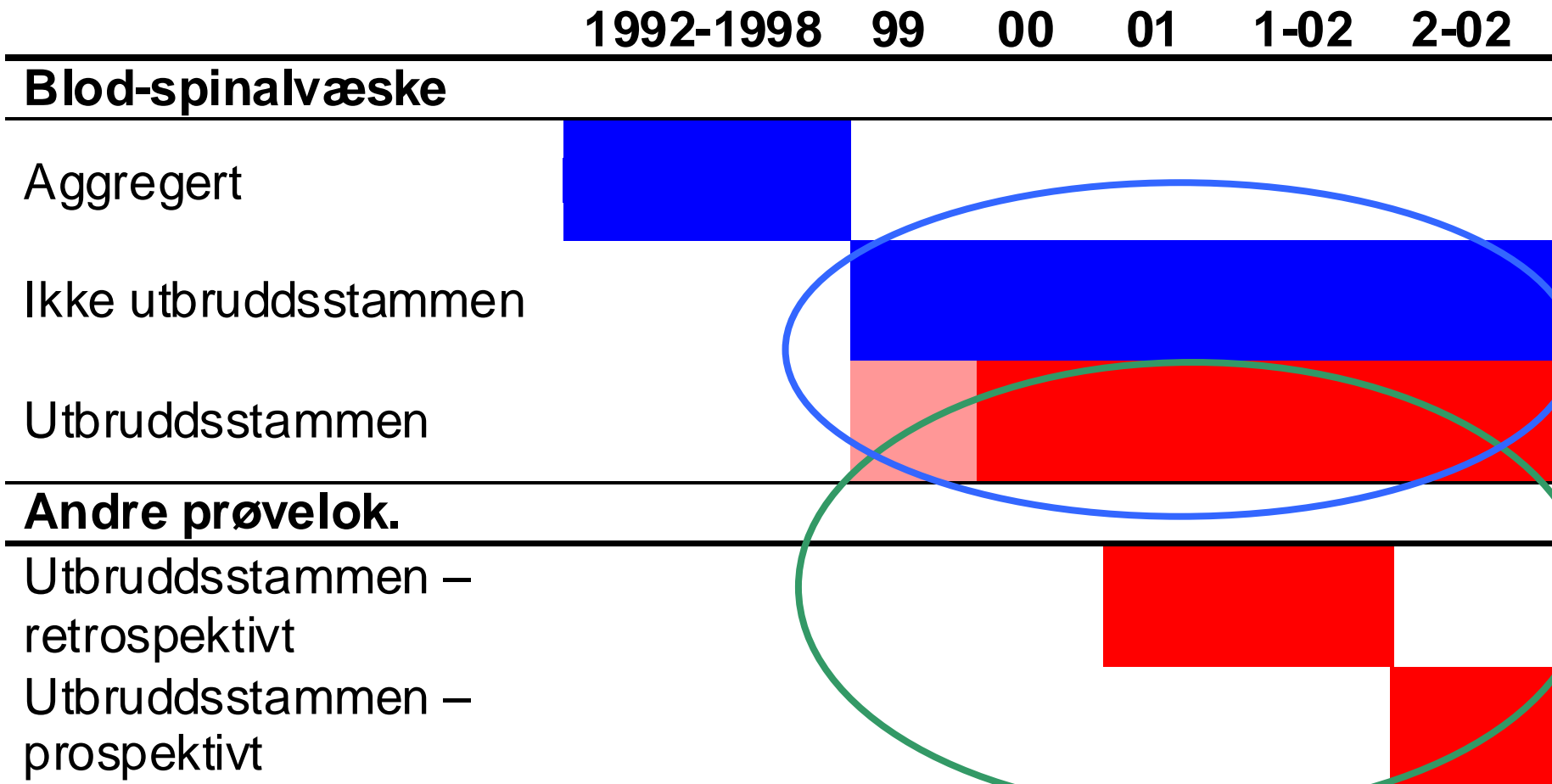


Artikkel 1: Pasientutbruddet

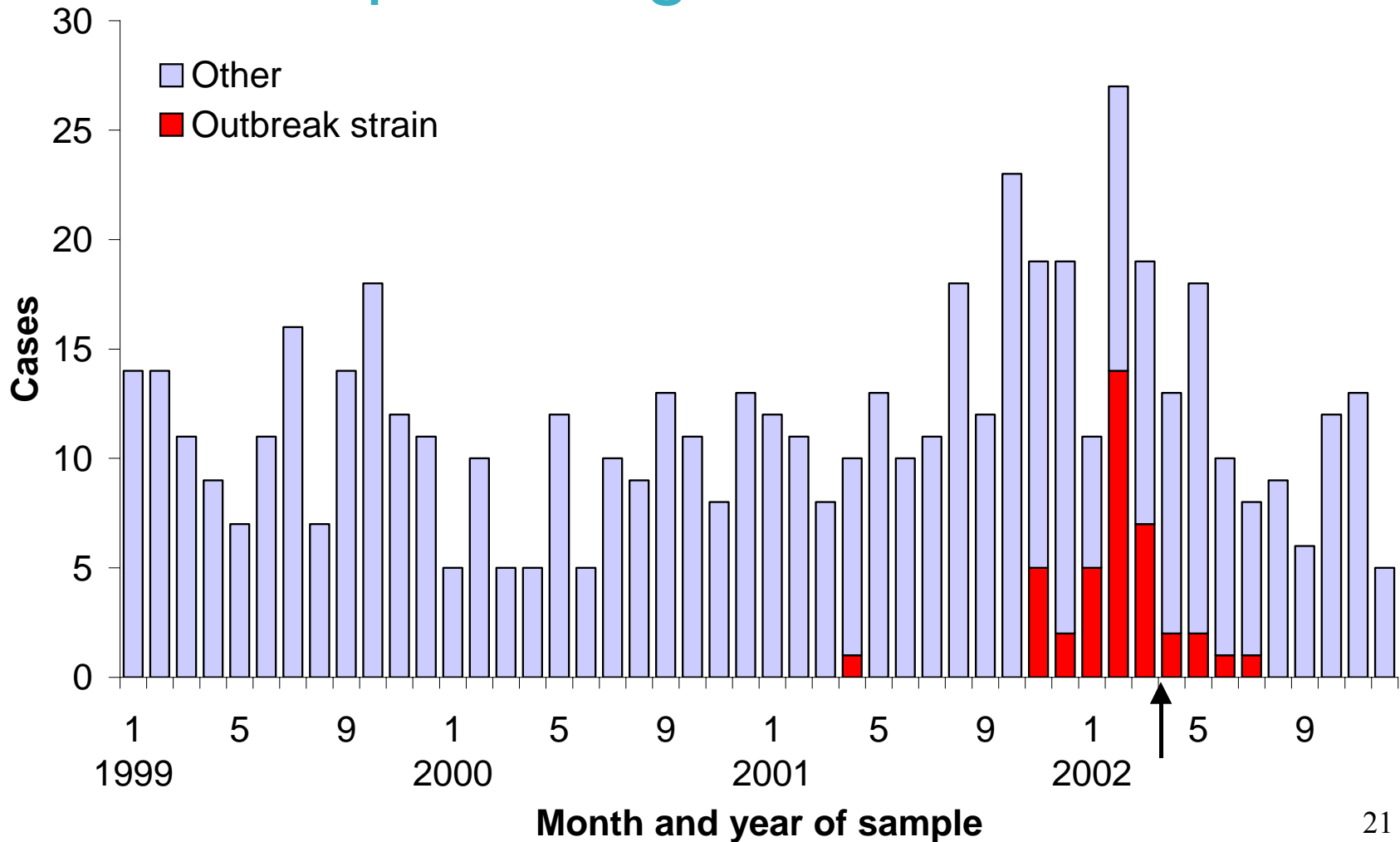
An outbreak of *Pseudomonas aeruginosa* infection caused by contaminated mouth swabs



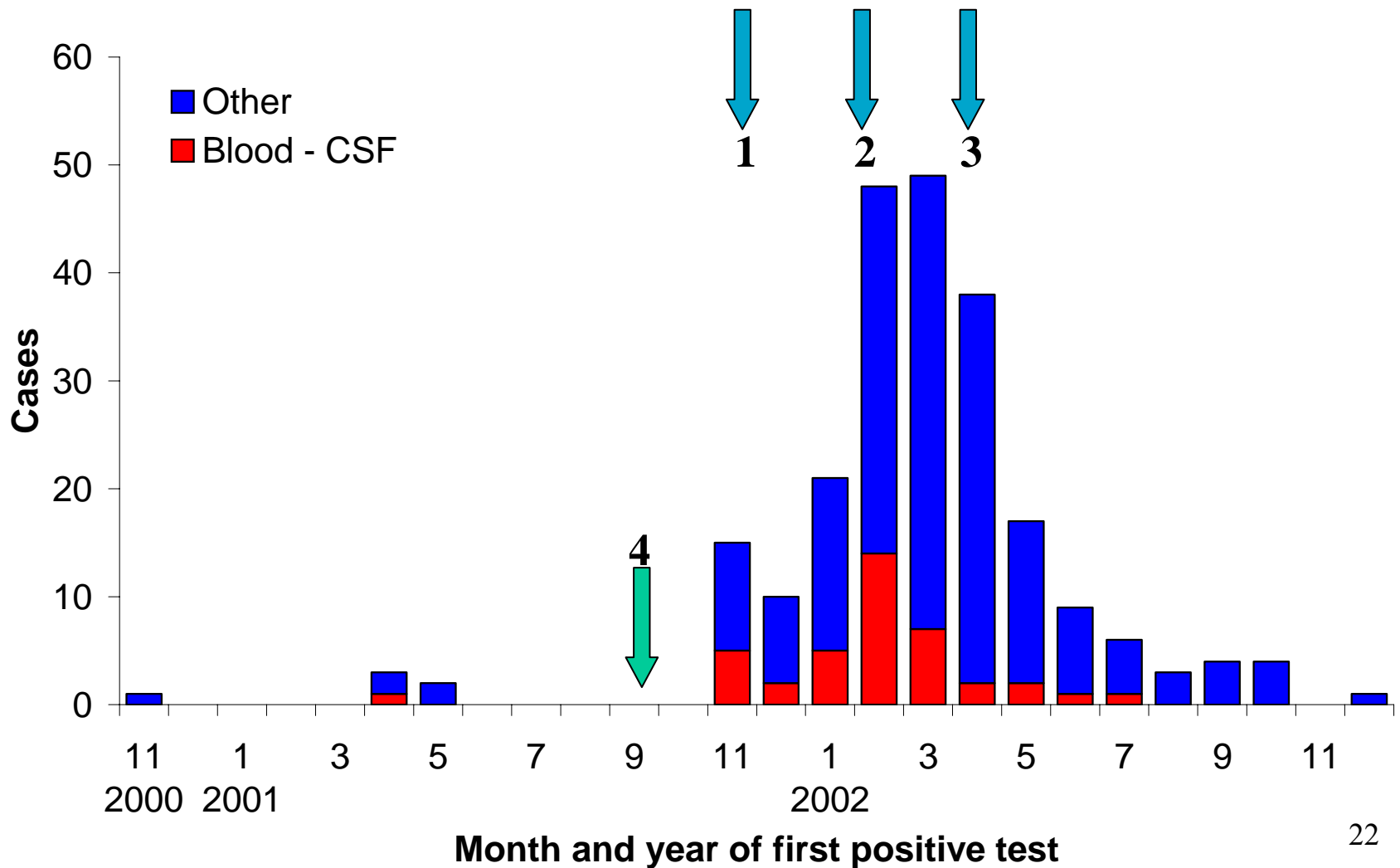
Pasientmateriale



Pseudomonas aeruginosa i blod og spv., Norge 1999-2002



Utbruddsstammen av *Pseudomonas aeruginosa* nov. 2000 -2002



Pasientresultater

- 231 pasienter med utbruddsstammen fra 24 helseinstitusjoner
 - Median alder: 65 år, 61% menn
 - 40 funn fra blod og spv.
 - 87 pneumoni, 42 septikemi, 70 kolonisert
 - 71 døde i sykehus, for 34 medvirket infeksjonen til død
 - Alle som døde hadde annen alvorlig sykdom
 - 31% hadde sannsynligvis ikke brukt munnpenselen

Risikofaktorer for å ha utbruddsstammen

Risk factor	Cases N=39 (%)	Controls N=159 (%)	OR	95% CI	Adj OR	95 % CI	P-value
Use of Dent-O-Sept swab during stay	22/30 (73)	35/135 (26)	7.9	[3.0-22]	5.3	[2.0-14]	0.001
Been on a ventilator *	19/39 (49)	17/157 (11)	7.8	[3.2-19]	6.4	[2.3-17]	<0.001
Admitted to ICU during stay	21/36 (58)	40/146 (27)	3.7	[1.6-8.5]			
Antibiotic treatment *	26/38 (68)	73/153 (48)	2.4	[1.1-5.5]			
Surgical intervention *	16/39 (41)	37/157 (24)	2.3	[1.0-5.0]			
Age >64 years	17/39 (44)	105/159 (66)	0.40	[0.18-0.86]			
Male gender	24/39 (62)	104/159 (65)	0.85	[0.39-1.9]			

* Within the past three weeks before sample for *P. aeruginosa* was taken

Miljøundersøkelser

- Genotypisk identiske stammer ble funnet
 - i sluttdysen i pakkemaskinen hos produsenten
 - i 76 pensler fra 12 ulike produksjonsserier
 - hos 231 pasienter

Konklusjon artikkel 1

- Forurensing av Dent-O-Sept munnpensler i produksjonen forårsaket det største, dokumenterte utbruddet av *Pseudomonas*-infeksjon noensinne
- Til sårbare pasientgrupper bør det i munnhulen bare brukes dokumenterbart kvalitetskontrollert, høygradig desinfisert medisinsk utstyr

Artikkel 2: Penselforurensing

Pseudomonas aeruginosa
contamination of mouth swabs during
production causing a major outbreak

Etterforskning av pensler og produksjon

- Utbruddsoppklaring
- Kartlegging av penselforurensing
- Inspeksjon og revisjon av produsent og fabrikk
- Tilleggsundersøkelser hos produsent
- Undersøkelser av Dent-O-Sept væsken

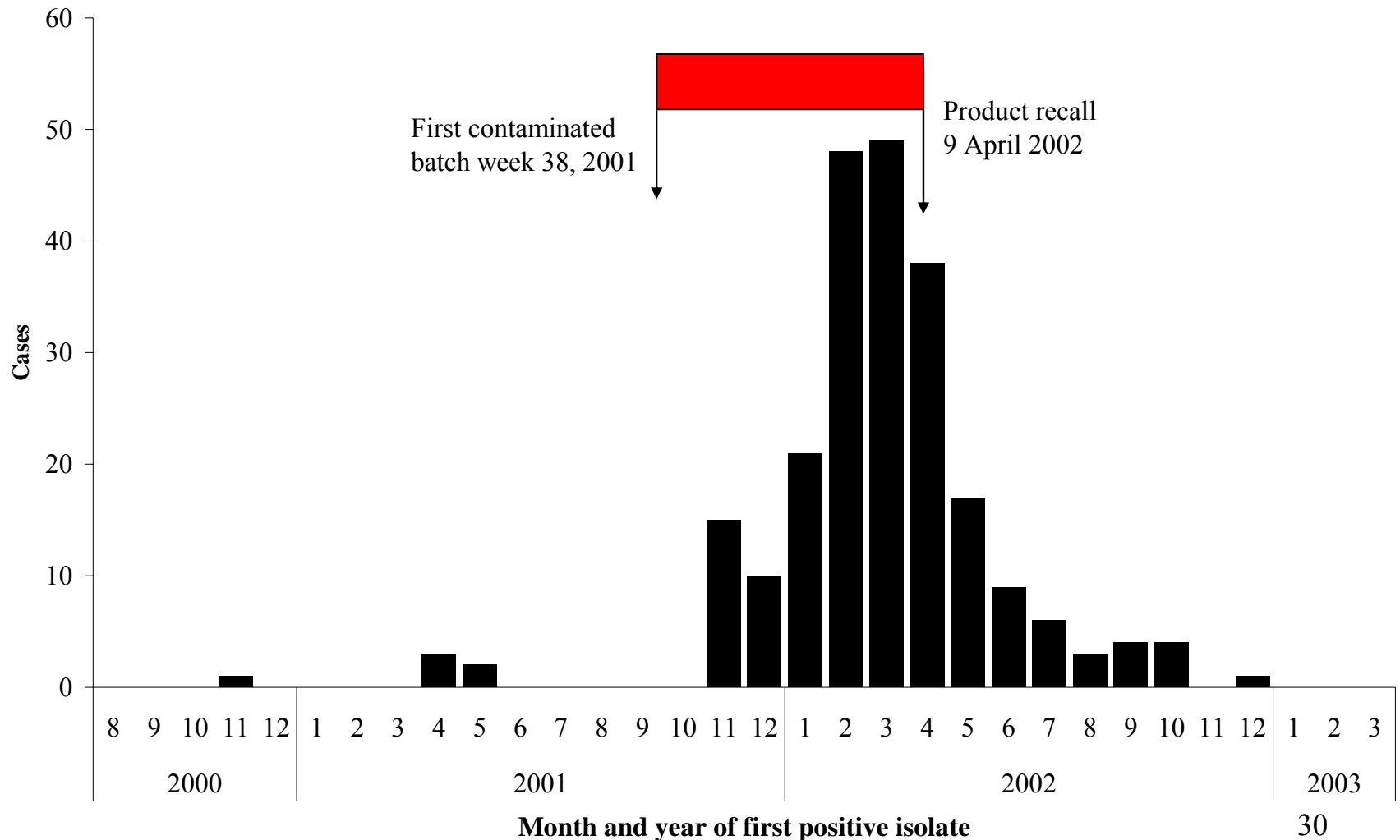


Kartlegging av penselforurensing

- **1565 pensler undersøkt** fra 143 serier fra 63 institusjoner og 20 priv. personer
- Utbruddsstammen funnet i 76 pensler fra 12 serier i uker 38/2001- 15/2002
- **> 250 pensler forurenset** med minst en mikrobe

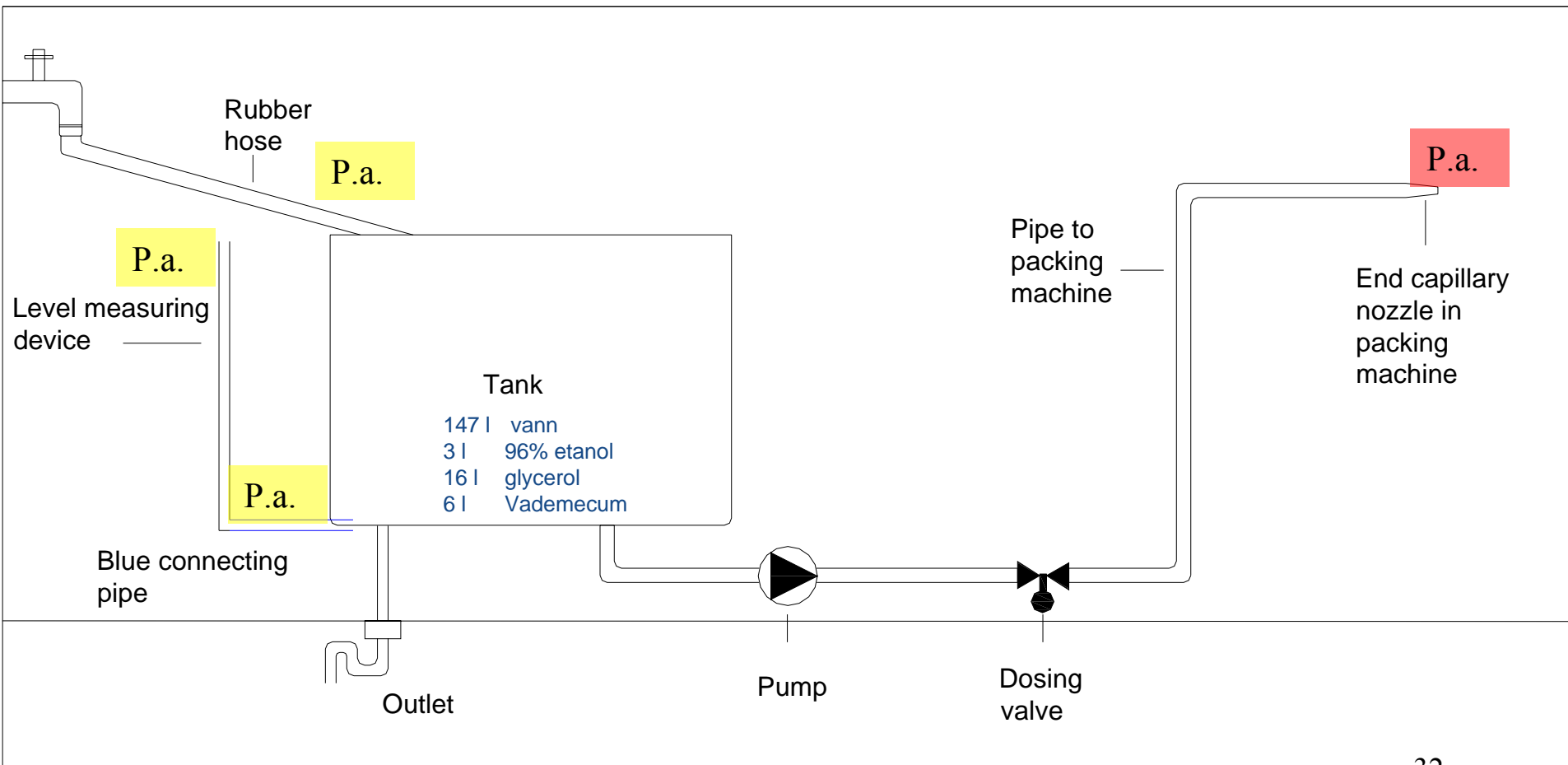


Periode med Ps.a forurenede pensler



Production week and year	No of swabs examined	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Other microbes isolated and the number of swabs where they were found
15 2002	12	12	
11 2002	23	1	3: CNS*, 3: <i>Bacillus</i> sp., 7: GPMF**,
08 2002	12	0	3: CNS*, 1: Micrococci, 1: Diphtheroid rods, 3: GPMF**
07 2002	14	0	5: CNS*, 3: <i>Bacillus</i> sp., 4: Diphtheroid rods, 1: <i>Staph. aureus</i> , 1: Micrococci
06 2002	19	2	1: CNS*, 2: <i>Bacillus</i> sp., 10: GPMF**, 1: enterococcus, 1: <i>Staphylococcus</i> sp.
05 2002	37	2	10: CNS*, 2: <i>Bacillus</i> sp., 4: Micrococci, 8: GPMF**, 2: Mixed flora
04 2002	15	10	
51 2001	25	5	7: GPMF**, 1: Colony of mobile rods
50 2001	20	1	5: <i>Bacillus</i> sp., 5: Micrococci, 6: GPMF**
48 2001	1	0	
47 2001	32	16	1: CNS*, 9: <i>Bacillus</i> sp., 3: Gram negative rods,
45 2001	11	0	2: <i>Bacillus</i> sp., 3: Micrococci
43 2001	16	5	1: Micrococci
42 2001	13	1	1: <i>Bacillus</i> sp., 2: Gram positive cocci, 7: Mixed flora, 1: <i>Staphylococcus</i> ?
41 2001	28	18	1: CNS*, 3: <i>Bacillus</i> sp.
39 2001	15	0	1: CNS*, 2: <i>Bacillus</i> sp., 2: Micrococci, 1: GPMF**, 1: <i>Streptococcus Equisimilis</i> group G., 1: Mould
38 2001	26	3	4: CNS*, 1: <i>Bacillus</i> sp., 1: Micrococci, 1: Yeast
36 2001	21	0	1: Micrococci, 3: GPMF**, 1: Enterocci, 1: Fungus
34 2001	34	0	1: CNS*, 4: <i>Bacillus</i> sp., 1: Micrococci, 2: GPMF**
29 2001	2	0	2: CNS*, 2: Micrococci,
27 2001	16	0	1: <i>Bacillus</i> sp.
24 2001	21	0	1: <i>Bacillus</i> sp., 3: Micrococci, 2: GPMF**
22 2001	11	0	3: CNS*
19 2001	13	0	
18 2001	17	0	
17 2001	18	0	4: CNS*, 1: <i>Bacillus</i> sp., 1: GPMF**, 1: α -haemolytic <i>Streptococcus</i> , 1: <i>Acintobacter</i> sp.
13 2001	14	0	2: CNS*, 2: <i>Bacillus</i> sp.,
12 2001	10	0	1: CNS*, 3: <i>Bacillus</i> sp., 1: Gram negative rods
11 2001	10	0	
09 2001	11	0	2: CNS*, 1: <i>Bacillus</i> sp.
07 2001	29	0	5: CNS*, 2: GPMF**
05 2001	21 [¶]	0	7: CNS*, 3: <i>Bacillus</i> sp., 2: Yeast, 2: <i>Acintobacter baumanii</i>
04 2001	14	0	2: CNS*, 3: <i>Bacillus</i> sp.
Total 2000	286	0	26: CNS*, 11: <i>Bacillus</i> sp., 3: <i>Staph. aureus</i> , 2: Micrococci, 1: Yeast, 1: Mould, 1: <i>Candida albicans</i>
Total 1999	164	0	11: CNS*, 7: <i>Bacillus</i> , 2: Gram positive spore forming, 1: Gram negative rods, 1: <i>Staph. aureus</i> , 1: Yeast, 1: <i>Pseudomonas</i> sp. (not <i>P. aeruginosa</i>)
Total 1998	181	0	6: CNS*, 7: <i>Bacillus</i> sp., 3: Micrococci, 1: GPMF**, 1: Yeast, 2: Mould
Total 1997	139	0	12: CNS*, 2: GPMF**, 7: <i>Bacillus</i> sp., 1: Micrococci, 1: Yeast, 1: Mould
Total 1996	63	0	1: <i>Streptococcus pyogenes</i>
Total 1995	64	0	3: CNS*, 1: <i>Bacillus</i> sp., 1: Micrococci, 2: Enterococci, 11: <i>Staph. aureus</i> , 1: <i>Pseudomonas</i> sp. (not <i>P. aeruginosa</i>)
Total 1994	24	0	
Total 1993	11	0	
1992 and older	52	0	1: CNS*, 5: <i>Bacillus</i> sp., 1: Micrococci

Funn av Pseudomonas i fabrikken



Inspeksjon og revisjon

- Manglende kvalitetskontroll av sluttprodukt
- Brudd på EU-direktiv om medisinsk utstyr
- Urettmessig CE-merking
- Manglende rapportering av feil og mangler
- Tidligere påviste feil ikke rettet opp



Undersøkelse av væskene

- Tilsetting av planktonisk *Pseudomonas aeruginosa* til Dent-O-Sept-væsken dreper bakteriene
- ➔ Dent-O-Sept-væsken dreper *pseudomonas*
- ➔ Hvorfor overlever den i penslene?
 - Biofilm

Bruk i helsetjenesten

- Svakheter i innkjøps- og lagringslogistikk
- Ingen systematisk kvalitetskontroll av medisinsk utstyr
- Gjenbruk av pensler, satt i glass vann på nattbordet
 - Omfanget ukjent

Konklusjon artikkel 2

- Utbruddet skyldtes pensler forurenset i den fuktige delen av produksjonen
- Tilsyn hos produsenten påviste alvorlige avvik
- Feilbruk/gjenbruk i sykehus
- Dent-O-Sept-væsken dreper tilsatte bakterier
- Biofilm kan forklare hvorfor det kunne skje
- Regelverket for medisinsk utstyr er ikke godt nok

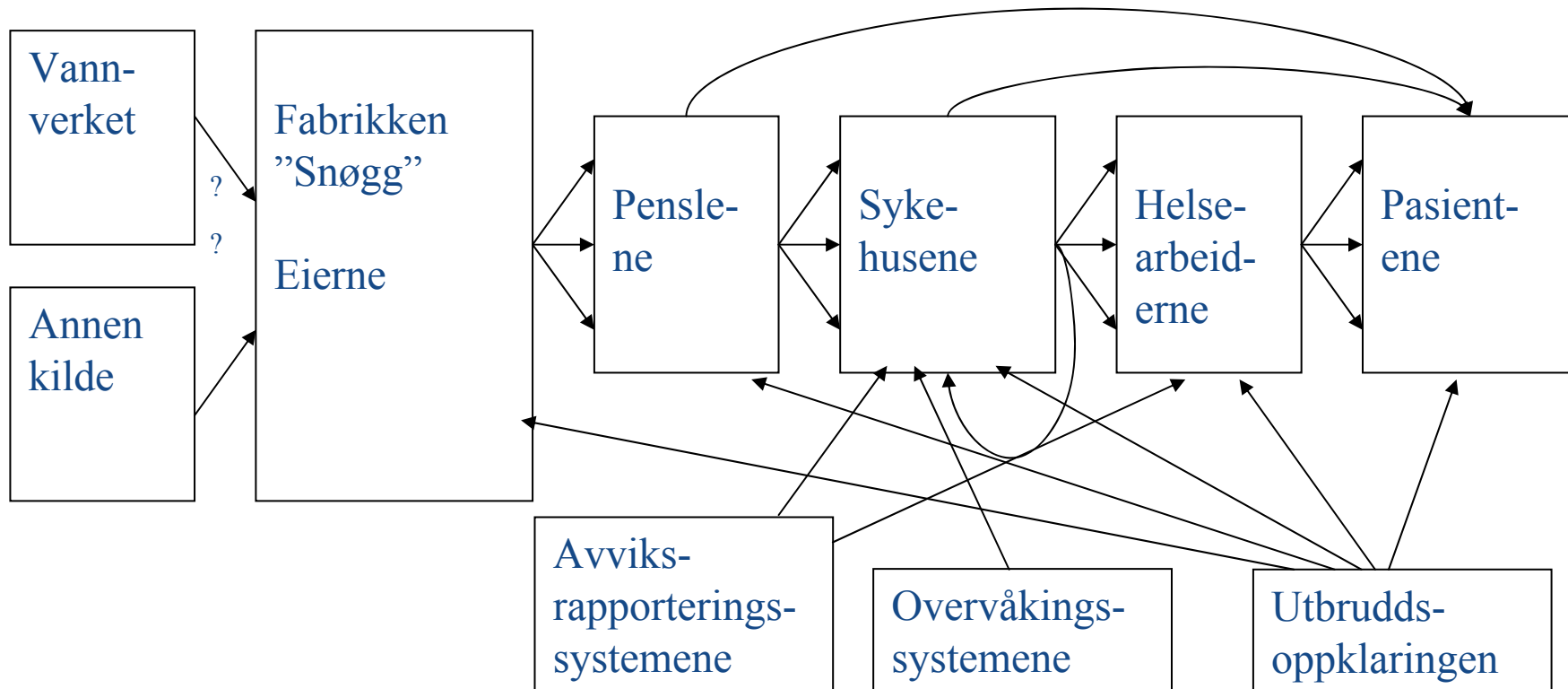


Artikkel 3: Kausalitetsbegrepet i epidemiologien

Questions on causality and responsibility arising from an outbreak of *Pseudomonas aeruginosa* infections in Norway



Hvem og hva forårsaket Dent-O-Sept-utbruddet?



Årsaksteorier

- Epidemiologi
 - Miasmata vs. contagion
 - Kochs postulater
 - A.B. Hills 9 synspunkter for å studere assosiasjon mellom to variabler
- Vitenskapsfilosofi
 - Hypotetisk-deduktiv metode (Hume og Popper) – falsifisere en nullhypotese, kan aldri bevise kausal sammenheng
- Juridisk kausalitet
 - Faktisk (vitenskapelig) årsak (cause-in-fact)
 - Nærhetsårsak (proximate cause, adequate cause)
 - "Hvis ikke" (But-for) - Kontrafaktisk argumentasjon

Produsenten Snøgg

- Brøt forskrift om medisinsk utstyr
 - Manglet IK-system med mikrobiologisk kontroll av sluttproduktet som sikret at det ikke var skadelig
 - Lovbrudd kan være straffbart selv om ingen blir skadet
- Tilstedeværelse av bakterien i produksjonen var nødvendig for forurensing av produktet, men ikke tilstrekkelig
- "Hvis ikke" mikrobiologisk kontroll hadde manglet, ville forurensing blitt oppdaget

Helsearbeidere

- Gjenbruk av Dent-O-Sept penslene
 - I et glass vann på nattbordet
 - => oppformering av bakterier
 - => økt bakteriedose
 - => økt risiko/sannsynlighet for kolonisering og sykdom
 - => økt omfang av utbruddet
 - Vanlig praksis ved mange sykehus
- ”Hvis ikke” penslene var blitt gjenbrukt, ville færre blitt syke

Juridiske konsekvenser

- Minst 231 tilfeller, 34 dødsfall som følge av utbruddet
- Politiet etterforsket, men henla saken
 - Ankefrist 3 uker
- Sosial- og helsedirektoratet anket henleggelsen etter 3 måneder
 - Riksadvokaten kunne dermed ikke gjenoppta saken
- Norsk pasienterstatning utbetalt 2,3 mill til skadelidte
 - Regressavtale med Snøgg 1,2 mill
- Ullevål avtale med Snøgg om 3,3 mill i kompensasjon
- Totalt har Snøgg betalt 4,5 mill NOK

Konklusjon artikkel 3

- "Hvis ikke" Snøgg hadde brutt lovverket, kunne forurensingen blitt oppdaget og utbruddet vært unngått.
- "Hvis ikke" en del andre også hadde gjort feil, kunne utbruddet vært mindre
- Bruk av metoder fra ulike disipliner som
 - epidemiologi,
 - annen vitenskap,
 - filosofi og
 - rettslære

er nyttig for å belyse årsaksforhold



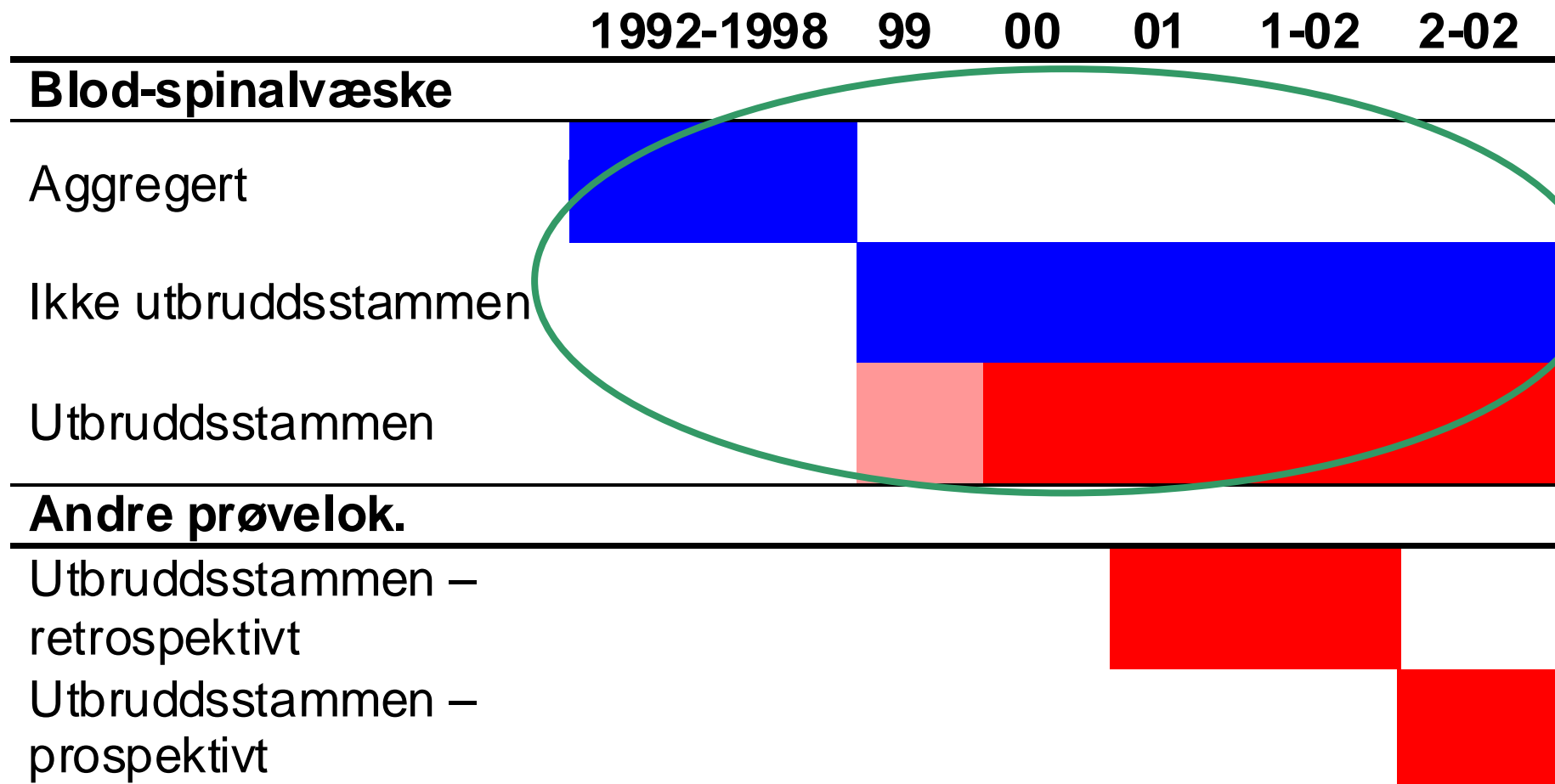
Artikkel 4: Invasive *Pseudomonas*-infeksjoner

Nationwide study of invasive
Pseudomonas aeruginosa infection in
Norway: Importance of underlying disease

Iversen BG, Brantsæter AB, Aavitsland P. **Nationwide study of invasive *Pseudomonas aeruginosa* infection in Norway: Importance of underlying disease.** *J Infect* 2008; 57: 139-46.



Pasientmateriale



Pasientmateriale

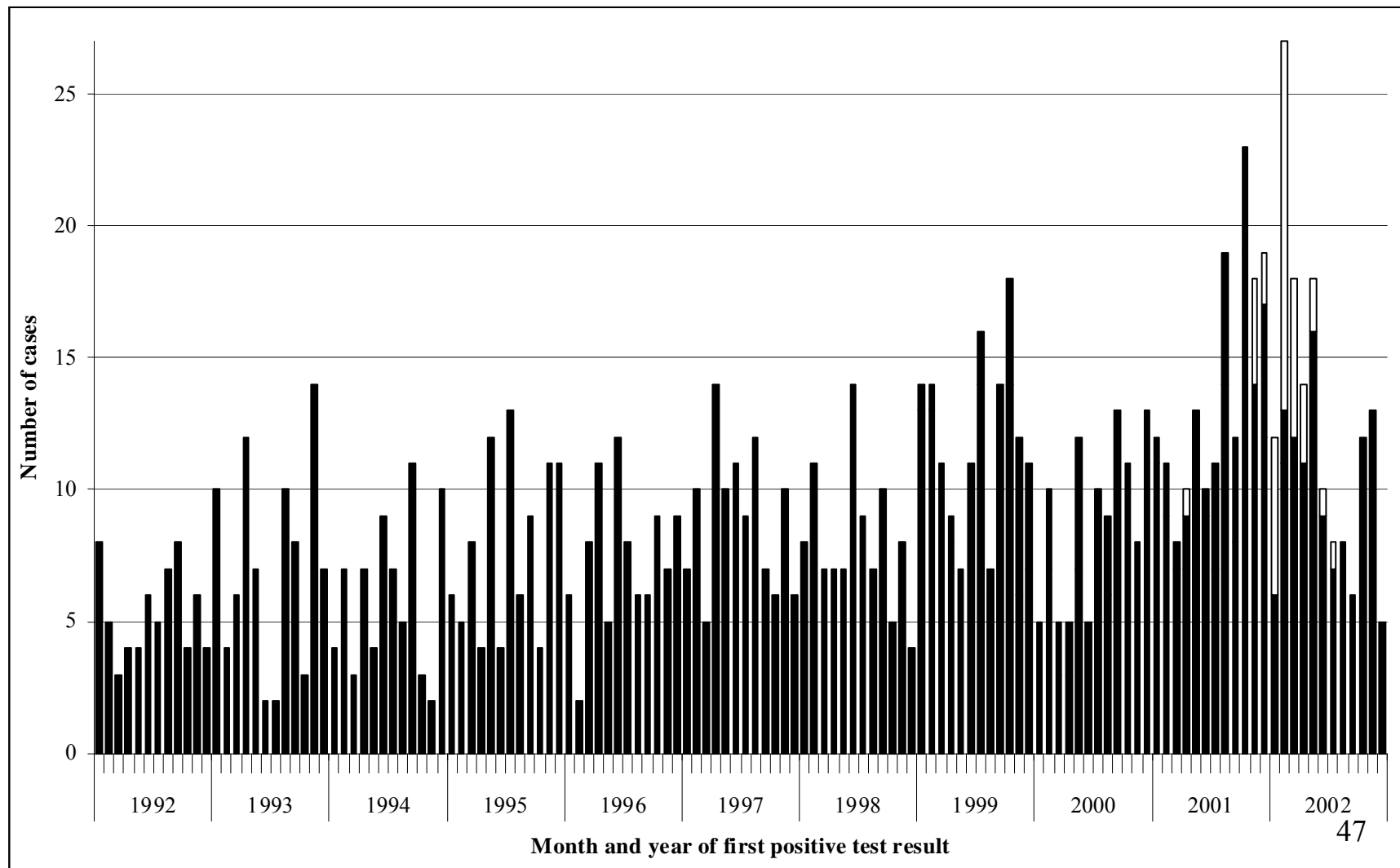
1992-1998

- Aggregerte data

1999-2002

- Tellerdata: Mikrobiologisk funn + klinisk info.
- Nevner hentet fra separate databaser
 - Populasjon, total og i sykehjem (SSB)
 - Antall utskrivelser (bla. fordelt på diagnosegrupper) (NPR)
 - Antall liggedøgn i sykehus (NPR)

Invasive *P. aeruginosa*-infeksjoner



Ps.a 1999-2002 fordelt på sted

	Sykehus	Sykehjem	Samf.	Ukj.	Total
Antall	313	54	192	8	567
Rate per 100000	671	37	1,13		3,16
Døde	124	13	60	2	199

Risikodiagnoser for Ps.a-infeksjon

Insidens per 1000 utskrivelser

D70-D77 – Blodsykdommer	2,2
C81-C96 – Maligne blodsykd.	1,9
L89 – Liggesår	1,6
B20-B24 – Hiv	1,6
S (div. nr.) – Ryggmargsskade	1,6
E84 – Cystisk fibrose	1,5
N17-N19 – Nyresvikt	1,2
Z94 – Organtransplantasjon	1,1
<hr/>	
Alle pasienter	0,2

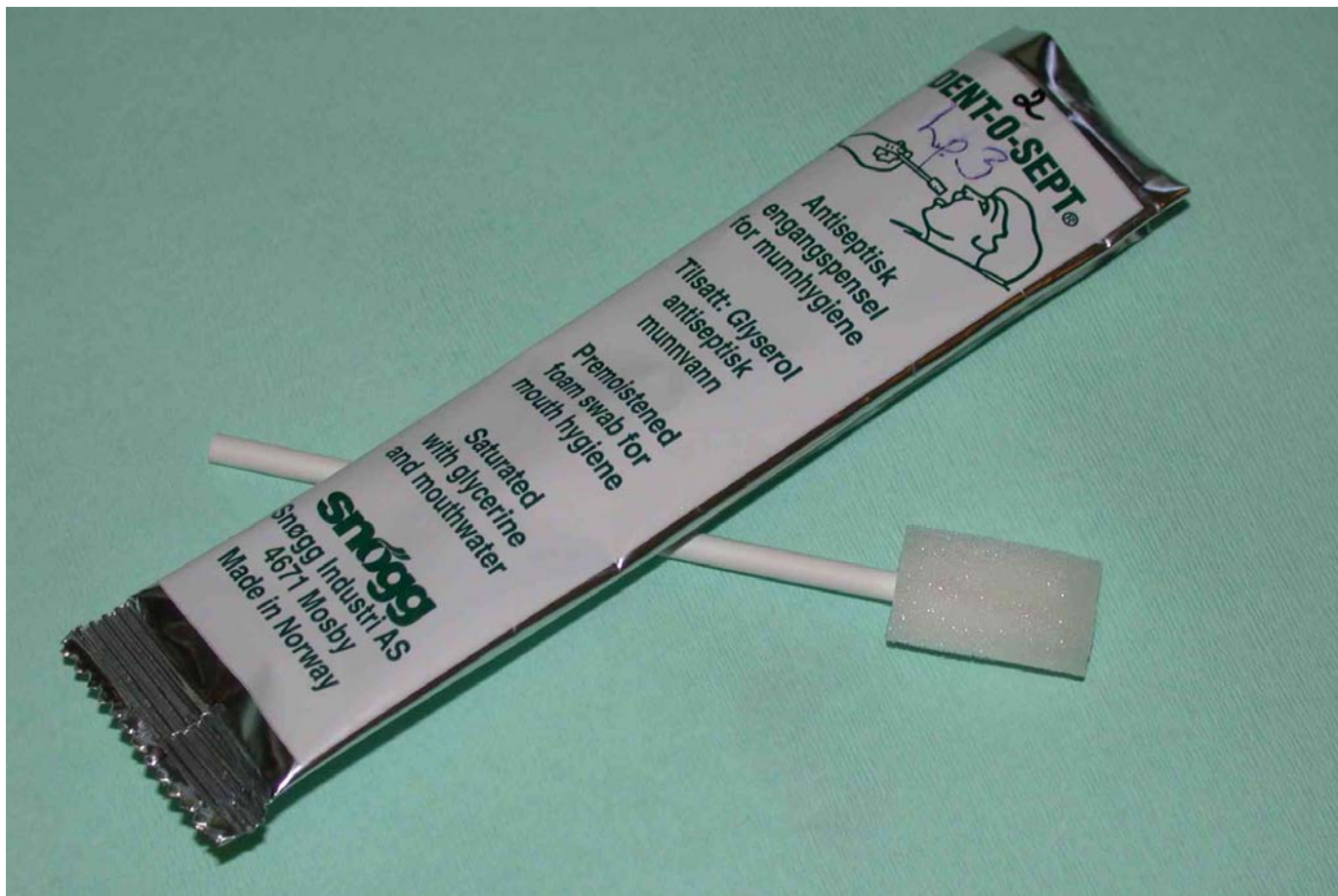
Diskusjon og konklusjon artikkel 4

- Svært lav insidens i Norge sammenliknet med alle andre studier
 - Populasjonsbasert
 - Tar med alle somatiske avdelinger i nevner
 - Nøktern antibiotikapolitikk?
- Opportunist
 - Alder og alvorlige sykdommer viktige risikofaktorer
- En dødelig sykdom eller en sykdom for de døende?
 - 35 % dør

Konklusjon

- Utbruddsoppklaring er spennende
- Utbruddsoppklaring er tid- og arbeidskrevende
- Utbruddsoppklaring er forskning
- Utbruddsoppklaring gir ny kunnskap





Takk for oppmerksomheten!