

Toelichting op de herziene LCI-richtlijn *Staphylococcus aureus*-infecties inclusief MRSA-infecties en -dragerschap

Summary of the revised LCI guideline concerning *Staphylococcus aureus* infections including MRSA infections and carriage

drs. M. Gompelman^{1,4}, dr. M.R. Haverkate², dr. C.P. Bleeker-Rovers³

SAMENVATTING

In december 2018 verscheen een herziening van de LCI-richtlijn *Staphylococcus aureus*-infecties en -dragerschap uit 2009. De wijzigingen betreffen met name een betere afbakening van de doelgroep waarop de richtlijn is gericht, definiëring van een aantal belangrijke begrippen en toelichting op het genetisch onderscheid van de verschillende MRSA-varianten. Daarnaast zijn indicaties voor bron- en contactonderzoek toegevoegd, inclusief gewijzigde bijlagen ter verduidelijking hiervan. Dit artikel geeft een overzicht van de belangrijkste wijzigingen en de wetenschappelijk achtergrond.

(TIJDSCHR INFECT 2020;15(2):73-6)

SUMMARY

In December 2018, the *Staphylococcus aureus* infection and carriage guideline of 2009 has been revised. The main changes are a better clarification of the target population and more clear definitions of certain terms. Next to this, indications for contact tracing are given and several supplementary files are newly included. This article provides an overview of the most important changes and the scientific background which led to this revised guideline.

INLEIDING

Meticillineresistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) komt vrijwel overal ter wereld endemisch voor in alle typen gezondheidszorginstellingen. Inmiddels wordt ook een sterke toename van de prevalentie in de algemene bevolking gezien.¹ Hoewel de trend de afgelopen jaren langzaam stijgend lijkt te zijn, heeft Nederland nog steeds een bijzonder lage MRSA-prevalentie, ondanks de hoge prevalentie in buurlanden België en Duitsland (volgens data van EARS-Net uit 2018). Om deze prevalentie zo laag mogelijk te houden, wordt in Nederland het succesvolle 'search and

destroy'-beleid gevoerd. Hierbij wordt niet alleen actief naar MRSA-dragerschap gezocht, maar dient deze ook actief behandeld te worden met totale MRSA-eradicatie als doel. Dit beleid geldt vooral binnen de ziekenhuismuren, maar ook daarbuiten wanneer de kans bestaat op introductie in zorginstellingen. Het doel van de herziening van de huidige LCI-richtlijn ligt dan ook voornamelijk buiten het ziekenhuis om zorgverleners aldaar duidelijke handvatten te bieden. De adviezen en maatregelen voor zorgmedewerkers in onder andere ziekenhuizen, verpleeghuizen en woonzorgcentra voor ouderen vallen niet onder

¹internist-infectioloog i.o. en arts-onderzoeker, ²adviseur infectieziektebestrijding en epidemioloog, Landelijke Coördinatie Infectieziektebestrijding, Centrum Infectieziektebestrijding, RIVM, Bilthoven, ³internist-infectioloog, ⁴afdeling Interne Geneeskunde, sectie Infectieziekten, Radboudumc, Nijmegen.

Correspondentie graag richten aan: mw. drs. M. Gompelman, afdeling Interne Geneeskunde, sectie Infectieziekten, Radboudumc, Geert Grooteplein Zuid 10, 6500 HB Nijmegen, tel.: 024 309 37 67, e-mailadres: michelle.gompelman@radboudumc.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: meticillineresistentie, richtlijnen, *Staphylococcus aureus*.

Keywords: guidelines, methicillin resistance, *Staphylococcus aureus*.

ONTVANGEN 30 OKTOBER 2019, GEACCEPTEERD 2 JANUARI 2020.

deze richtlijn, maar staan beschreven in de WIP-richtlijnen. Dit artikel geeft een overzicht van en toelichting op de belangrijkste wijzigingen van de herziene richtlijn.

BESPREKING

ONDERSCHEID (MR)SA-DRAGERSCHAP EN -INFECTIE

Ter verduidelijking zijn de volgende begrippen aan het begin van de richtlijn gedefinieerd:

- **(MR)SA-dragerschap:** *S. aureus* (SA) is bij een persoon aanwezig, men noemt dit ook wel (MR)SA-kolonisatie. (MR)SA-dragerschap kan leiden tot een infectie, maar dit hoeft niet het geval te zijn.
- **(MR)SA-infectie:** betreft de infectie ten gevolge van (MR)SA. Bij infectie heeft de patiënt ziekteverschijnselen zoals huidinfecties (onder andere folliculitis, furunkel, karbonkel, impetigo, wondinfectie of cellulitis), invasieve infecties (onder andere bacteriëmie, endocarditis, abcessen en osteomyelitis) of toxinegemedieerde ziektebeelden (toxischeshocksyndroom).

TOEVOEGING AANWEZIGHEID *mecC*-GEN ALS INDICATOR VOOR MRSA

Meticillineresistentie berust op de aanwezigheid van bepaalde genen in *S. aureus*, zoals het *mecA*-gen. De laatste jaren wordt in de literatuur veel gerapporteerd over de mogelijke rol van het *mecC*-gen bij meticillineresistentie.²⁻⁴ Zowel het *mecA*- als het *mecC*-gen codeert voor de productie van het gemodificeerde penicillinebindende eiwit PBP-2a, wat leidt tot resistentie voor nagenoeg alle bètalactam-antibiotica. De mate waarin deze genen tot expressie komen, resulteert in de verschillende minimale remmende concentraties voor bètalactam-antibiotica. De toevoeging van de aanwezigheid van het *mecC*-gen als indicator voor MRSA is gebeurd na een melding van 13 Europese landen over de aanwezigheid van het *mecC*-gen in multiële meticilline-ongevoelige *S. aureus*-isolaten.⁵ Momenteel worden daarom alle *S. aureus*-isolaten die een van beide genen bevatten beschouwd als MRSA.

GENETISCH ONDERSCHEID TUSSEN CA-MRSA EN HA-MRSA, EN TOELICHTING LA-MRSA

Oorspronkelijk werd de meticillineresistente *S. aureus* gezien als een voornamelijk nosocomiale bacterie: een 'hospital-acquired'-MRSA (HA-MRSA). Sinds de jaren 90 van de vorige eeuw is echter een stijging van het aantal MRSA-infecties bij voorheen gezonde individuen zichtbaar, aangeduid met 'community-acquired' MRSA (CA-MRSA). CA-MRSA neemt wereldwijd toe. Met name in de Verenigde Staten betreft inmiddels meer dan 50%

van de *S. aureus*-infecties op de afdeling Spoedeisende Hulp een meticillineresistente vorm.⁶ Voor het grootste deel betreffen HA-MRSA en CA-MRSA genetisch verschillende stammen met specifieke *Staphylococcus* 'cassette chromosome *mec*' (SCC*mec*)- en Panton-Valentine-leukocidine (PVL)-genen. Dit onderscheid is echter niet absoluut en er zijn steeds meer meldingen van transmissie van CA-MRSA en HA-MRSA tussen beide omgevingen. Ook kent *S. aureus* een grote variatie aan kolonisatie van non-humane species: voornamelijk vee, maar ook wilde en huisdieren. De zogenoemde aan vee gerelateerde MRSA ('livestock-associated' MRSA: LA-MRSA) is niet alleen van belang vanuit economisch perspectief, maar dient ook als dierlijk reservoir voor humane infectie. Infecties met LA-MRSA lijken wel milder en deze variant verspreidt zich ook minder goed dan niet-LA-MRSA.⁷

INDICATIES VOOR BRON- EN CONTACTONDERZOEK

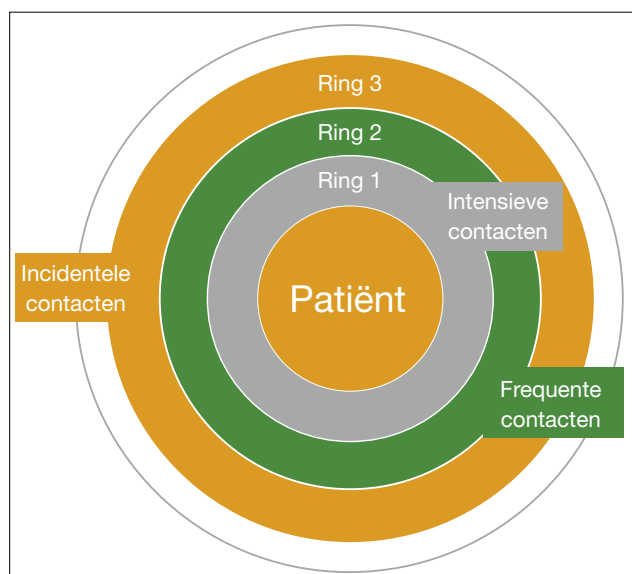
Hieronder worden wijzigingen en toevoegingen in de sectie 'Indicaties voor bron- en contactonderzoek meticillinegevoelige *S. aureus* (MSSA) en MRSA' besproken.

A. MAATREGELEN BRON- EN CONTACTONDERZOEK *S. AUREUS* (MSSA)

In het geval van 1 patiënt met een *S. aureus*-infectie hoeft in principe geen bron- en contactonderzoek (BCO) te worden uitgevoerd. De desbetreffende zorgverlener (meestal een huisarts) dient alleen, indien nodig in overleg met de internist-infectioloog of arts-microbioloog, de betrokken patiënt te behandelen. In het geval van een ernstig ziektebeeld (bijvoorbeeld een toxinegemedieerde infectie of recidiverende infecties) kan eventueel worden overgegaan tot BCO. Daarnaast dienen de contacten met verschijnselen van een *S. aureus*-infectie te worden getest en behandeld. In het geval van een cluster (2 of meer gevallen) dient altijd BCO plaats te vinden. Dit gaat met de volgende stappen volgens het ringonderzoekprincipe (zie *Figuur 1* op pagina 75):

1. Het aannemelijk maken van een epidemiologische link.
2. Het screenen van directe contacten (onder andere huisgenoten, collega's, klasgenoten) van de indexpatiënt op *S. aureus*-infecties en/of -dragerschap met behandeling indien nodig.
3. Het verzamelen van epidemiologische gegevens, kweken en typeringen voor het aantonen van clustering, de mogelijke bron en verspreidingspatronen.

Het screenen en de behandeling van de bron en diens directe contacten is meestal voldoende ter voorkoming van een *S. aureus*-uitbraak.



FIGUUR 1. Het principe van ringonderzoek. **(Ring 1)** Personen met nauwe en langdurige, gedocumenteerde contacten met de infectieuze bronpatiënt. **(Ring 2)** Personen met nauwe of langdurige, gedocumenteerde contacten met de infectieuze bronpatiënt. **(Ring 3)** Personen met minder nauwe en minder langdurige, vaak niet gedocumenteerde contacten met de infectieuze bronpatiënt.

B. MAATREGELEN BRON- EN CONTACTONDERZOEK MRSA

De indicatie voor BCO rondom een MRSA-patiënt dient te gebeuren in overleg met een expert (arts-microbioloog, infectioloog, GGD en/of deskundige infectiepreventie). De uitvoering en verantwoordelijkheid van het BCO is afhankelijk van de situatie waarin de MRSA-infectie of het -dragerschap zich voordoet.

Het geadviseerde beleid in een aantal specifieke gevallen is als volgt:

- Indien het een enkele MRSA-patiënt betreft die thuis wordt verpleegd en met wie onbeschermd contact is geweest, worden de zorgverleners die de indexpatiënt verpleegd en/of lichamelijk verzorgd hebben gescreend. Tevens dient BCO plaats te vinden bij huisgenoten en mantelzorgers die werkzaam zijn in de zorg of frequent het ziekenhuis of een medische dagopvang bezoeken. NB: onder een huisgenoot verstaat men personen die in hetzelfde huis als de indexpersoon verblijven en gemeenschappelijk gebruikmaken van keuken, badkamer en/of slaapkamer.
- Indien het een MRSA-cluster betreft: er is geen indicatie om standaard gezonde MRSA-dragers met frequent zorggebruik op te sporen. Enkele uitzonderingen hierop zijn: meerdere MRSA-dragers in 1 zorginstelling, de

MRSA-dragers zijn te koppelen aan 1 zorgorganisatie voor kwetsbare personen of de MRSA-dragers hebben 1 gemeenschappelijke bron (bijvoorbeeld 1 zorgverlener of 1 verpleeghuis).

Daarnaast wordt gesteld dat de hoofdbehandelaar van een MRSA-patiënt tevens verantwoordelijk is andere zorgverleners te informeren wanneer een MRSA-patiënt bijvoorbeeld een ziekenhuis of zorginstelling bezoekt. Hoe realistisch dit is en of dit in de praktijk ook haalbaar is, wordt verder niet besproken. Mogelijk kunnen de recentelijk opgerichte Zorgnetwerken Antibioticaresistentie, die onder andere dit moeten oppakken, dit verbeteren met goede afspraken tussen organisaties.

VRIJWILLIGE MELDING MRSA-UITBRAKEN AAN HET SO-ZI/AMR

Clusters van MRSA-infecties buiten het ziekenhuis zijn een meldingsplichtige infectieziekte groep C en dienen daarom te worden gemeld aan de GGD. Dragerschap is niet meldingsplichtig, net als MRSA-infecties die ontstaan zijn in het ziekenhuis. MRSA-uitbraken in zorginstellingen kunnen worden gemeld bij het Signaleringsoverleg ziekenhuisinfecties/antimicrobiële resistentie (SO-ZI/AMR). Volgens de website van het NVMM zijn hiervoor de meldingscriteria:

1. Uitbraken die de toegankelijkheid van de zorg negatief beïnvloeden (of bij een dreiging hiertoe). In de praktijk betekent dit een melding bij een (dreigende) sluiting van (een deel van) een afdeling.
2. Uitbraken waarbij, ondanks ingestelde infectiepreventiemaatregelen, transmissie blijft bestaan.

BIJLAGEN 1B, 3 EN 5

- **Bijlage 1B;** Maatregelen voor personen met MRSA-dragerschap in de thuissituatie en voor werknemers. Een tabel is toegevoegd waarin de adviezen ten aanzien van het BCO bij MRSA-patiënten zoals hier beschreven schematisch worden weergegeven.
- **Bijlage 3;** Checklist voor plaatsing van een MRSA-draager in een setting met kwetsbare personen met frequente zorgcontacten. Handvatten worden gegeven met een stappenplan voor de plaatsing van MRSA-positieve cliënten in instellingen met kwetsbare personen (=personen die zelf regelmatig het ziekenhuis bezoeken). Omdat besmetting voornamelijk optreedt tijdens direct contact of tijdens de verzorging, wordt een eigen bad- en slaapkamer geadviseerd. In het geval van knuffelcontacten en medische handeling wordt geadviseerd beschermende kleding te dragen (schort, lange mou-

wen, handschoenen en mondneusmasker).

- **Bijlage 5;** MRSA-dragerschap bij huisartsen. De transmissie van MRSA in een huisartsenpraktijk is nooit goed onderzocht, maar lijkt geen rol te spelen bij uitbraken of overdracht van MRSA.⁸⁻¹⁰ Op basis hiervan en na uitgebreid overleg met diverse bedrijfsartsen en huisartsen is daarop besloten dat standaard hygiënemaatregelen afdoende zijn om eventuele transmissie naar patiënten te voorkomen. De vraag is of, op basis van deze enigszins summiere bewijslast en met het oog op het eerdergenoemde 'search and destroy'-beleid binnen zorginstellingen, niet toch een strenger beleid gevoerd zou moeten worden.

CONCLUSIE

De LCI-richtlijn *Staphylococcus aureus*-infecties inclusief MRSA-infecties en -dragerschap is vooral gericht op toepassing buiten het ziekenhuis en bevat niet alleen adviezen voor gevallen van MRSA, maar ook voor *S. aureus*-dragerschap en -infectie in het algemeen. Daarnaast wordt een aantal belangrijke wijzigingen bij het BCO beschreven en zijn diverse bijlagen toegevoegd met handvatten over de te voeren maatregelen. Het doel hiervan is het zo laag mogelijk houden van de Nederlandse MRSA-prevalentie, ook onder de algemene bevolking. Tussen de adviezen voor de praktijk buiten het ziekenhuis en het 'search and destroy'-beleid volgens de nationale SWAB-richtlijn geldend voor zorginstellingen blijft echter een spanningsveld bestaan.¹¹

REFERENTIES

1. Ammerlaan HS, Kluytmans JA, Berkhout H, et al. Eradication of carriage with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: effectiveness of a national guideline. *J Antimicrob Chemother* 2011;66:2409-17.
2. Petersen A, Stegger M, Heltberg O, et al. Epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrying the novel *mecC* gene in Denmark corroborates a zoonotic reservoir with transmission to humans. *Clin Microbiol Infect* 2013;19:E16-22.
3. Schaumburg F, Köck R, Mellmann A, et al. Population dynamics among methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates in Germany during a 6-year period. *J Clin Microbiol* 2012;50:3186-92.
4. Paterson GK, Morgan FJ, Harrison EM, et al. Prevalence and characterisation of human *mecC* methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates in England. *J Antimicrob Chemother* 2014;69:907-10.
5. Paterson GK, Harrison EM, Holmes MA. The emergence of *mecC* methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Trends Microbiol* 2014;22:42-7.
6. Fitzgerald-Hughes D, Devocelle M, Humphreys H. Beyond conventional antibiotics for the future treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: two novel alternatives. *FEMS Immunol Med Mic* 2012;65:399-412.
7. Becker K, Ballhausen B, Kahl BC, et al. The clinical impact of livestock-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* of the clonal complex 398 for humans. *Vet Microbiol* 2017;200:33-8.
8. Michiels B, Appelen L, Franck B, et al. *Staphylococcus aureus*, including methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, among general practitioners and their patients: a cross-sectional study. *PLoS One* 2015;10:e0140045.
9. Rijnders MI, Nys S, Driessen C, et al. *Staphylococcus aureus* carriage among GPs in The Netherlands. *Br J Gen Pract* 2010;60:902-6.
10. Mulqueen J, Cafferty F, Cormican M, et al. Nasal carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in GPs in the west of Ireland. *Br J Gen Pract* 2007;57:811-3.
11. Haverkate MR, Versteegen JT, Dirksen KG, et al. Cluster van MRSA in de thuiszorg: strategie voor het verrichten van contactonderzoek. *Ned Tijdschr Geneesk* 2019;163:D3588.