

# VU Research Portal

## **Staphylococcus aureus epidemiology and control:**

van Rijen, M.M.L.

2014

### **document version**

Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link to publication in VU Research Portal](#)

### **citation for published version (APA)**

van Rijen, M. M. L. (2014). *Staphylococcus aureus epidemiology and control: current challenges and costs analyses*. [PhD-Thesis – Research external, graduation internal, Vrije Universiteit Amsterdam].

### **General rights**

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal

### **Take down policy**

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

### **E-mail address:**

[vuresearchportal.ub@vu.nl](mailto:vuresearchportal.ub@vu.nl)

**Epidemiologie en preventie van  
*Staphylococcus aureus*: huidige uitdagingen  
en kostenberekeningen**

**Samenvatting en conclusies**



## Samenvatting en conclusies

Door toepassing van het zogenaamde MRSA 'Search and Destroy' (S&D) beleid is het de Scandinavische landen en Nederland gelukt om de MRSA prevalentie laag te houden. In deze landen wordt slechts een klein gedeelte van de *S. aureus* bacteriëmieën veroorzaakt door MRSA (<1%). Dit in tegenstelling tot andere Europese landen waar percentages tot 50% voorkomen. De belangrijkste items van het S&D beleid zijn de isolatie van bewezen MRSA positieve personen en personen die een verhoogd risico hebben op MRSA dragerschap, het dragen van persoonlijke beschermingsmiddelen (schort, handschoenen, masker en muts) door medewerkers en de einddesinfectie van de patiëntenkamer na ontslag. Daarnaast is een belangrijk aspect de screening, van zowel patiënten met een verhoogd risico als medewerkers die in contact zijn geweest met MRSA positieve patiënten. De toepassing van dit beleid heeft geresulteerd in de preventie van nosocomiale transmissie, mits de maatregelen juist werden uitgevoerd **(H2.1)**. Bij de beschreven uitbraken werd een omissie in de procedure gevonden; de index patiënt was een maand voor de opname in ons ziekenhuis opgenomen geweest in een Turks ziekenhuis. Tijdens het opnamegesprek werd dit risico niet herkend en werd de patiënt meerdere dagen zonder de benodigde isolatiemaatregelen verpleegd. Dit resulteerde in transmissie naar zowel medewerkers als patiënten. We hebben berekend dat het S&D beleid resulteert in een kostenbesparing voor het ziekenhuis en dat het tevens levens spaart **(H2.2)**.

Deze stabiele situatie door toepassing van het S&D beleid wordt bedreigd door de opkomst van twee nieuwe MRSA varianten. Ten eerste, de opkomst van de veegerelateerde MRSA (V-MRSA). Deze V-MRSA is geassocieerd met professioneel contact met varkens en vleeskalveren. Na inclusie van deze risicofactor in de nationale en ziekenhuisrichtlijnen in 2006, ervoeren de ziekenhuizen in de regio's met veel vee logistieke problemen aangezien er een enorme toename was van het aantal patiënten dat in isolatie behandeld moest worden. Maar op dit moment is de transmissie van V-MRSA in de ziekenhuizen ook onder controle, zelfs na aanpassingen in het beleid voor de poliklinische patiënten **(H3.2)**. Een tweede bedreiging is de opkomst van de MRSA zonder bekende bron (MRSA of unknown origin; MUO) ofwel de aan de maatschappij gerelateerde MRSA (Community-acquired MRSA; CA-MRSA) **(H2.1)**. Deze patiënten vallen niet in bestaande risicocategorieën, hetgeen resulteert in een opname zonder de juiste isolatiemaatregelen. Dit kan leiden tot MRSA transmissie naar medewerkers en/of andere patiënten. Ongeveer een kwart van de nieuw geïdentificeerde patiënten valt in deze groep **(H2.1, H3.5)**. MRSA is meestal niet de reden voor opname en daarom kan hun MRSA alleen bij toeval ontdekt worden. De 25% is dus een onderschatting van het werkelijke aantal patiënten dat in deze groep valt. Vanwege deze zorgwekkende ontwikkeling hebben we een exploratieve case-controle studie uitgevoerd om nieuwe

risicofactoren te identificeren (**H3.4**). Regelmatige consumptie van kip (>1x per week), hoge runderdichtheid in de omgeving en het delen van duikmateriaal konden worden geassocieerd met MRSA dragerschap. De bevinding dat regelmatige kipconsumptie resulteert in MRSA dragerschap, wordt ondersteund door eerdere studies die hebben getoond dat MRSA regelmatig wordt teruggevonden op vlees. Een Nederlandse studie liet zien dat een groot gedeelte van de stukken vlees in de schappen van de Nederlandse supermarkten besmet waren met MRSA, zowel V-MRSA als 'niet V-MRSA'. Kolonisatie varieerde van 10,6% in rundvlees en 10,7% in varkensvlees tot 16,0% in kip en 35,3% in kalkoen. Voor zover wij weten zijn wij de eersten die een associatie vinden tussen het eten van kip en MRSA dragerschap bij de mens. Dit suggereert dat MRSA in de voedselketen een bron kan zijn voor MRSA dragerschap bij de consument. Dit kan worden veroorzaakt door het niet voldoende verhitten van kip, maar ook door het gelijktijdig bereiden van verschillende soorten voedsel, zoals salades, waarbij gebruik wordt gemaakt van gecontamineerd keukengereedschap. Verder lieten we zien dat het delen van duikmateriaal geassocieerd was met MRSA dragerschap (**H3.4**). Dit correspondeert met eerdere publicaties over uitbraken van MRSA infecties in duikers en de mogelijke rol van het delen van duikmateriaal in de transmissieroute. Het moet worden opgehelderd of de aanwezigheid van huidlaesies bij duikers, het gebrek aan decontaminatie van duikpakken na gebruik, of het gunstige hoge zout percentage in zeewater een rol speelt in de gevonden associatie.

Gebaseerd op de eerste studies die een associatie aantoonde tussen de aanwezigheid van MRSA in vee en de aanwezigheid van MRSA in mensen, werd aangenomen dat het risico voor V-MRSA acquisitie beperkt was tot personen die in direct contact kwamen met vee. Sindsdien zijn er echter meerdere uitbraken met V-MRSA in zorginstellingen beschreven. Dit toont aan dat mens-op-mens transmissie voorkomt, alhoewel geschat wordt dat V-MRSA zich 5,9 maal minder gemakkelijk verspreid dan andere MRSA-stammen. Een recent gepubliceerde case-controle studie laat zien dat de veedichtheden (van varkens, runderen en vleeskalveren) in de gemeente een onafhankelijke risicofactor zijn voor V-MRSA dragerschap, vergeleken met dragerschap van andere MRSA-stammen. Deze laatste bevinding wordt ondersteund door onze studie die een associatie liet zien tussen runderdichtheid en V-MRSA dragerschap (**H3.4**). Daarnaast hebben we aangetoond dat 20.7% van de MRSA positieve personen zonder bekende risicofactoren LA-MRSA bij zich droeg (**H3.5**). Dit kan veroorzaakt worden door overdracht tussen mensen, maar mogelijk ook via de besmette omgeving naar de mens. MRSA is aangetoond in lucht- en grondmonsters windafwaarts van de varkens- en zwijnstallen.

Er is meer onderzoek nodig om onze bevindingen te bevestigen en het absolute risico van MRSA acquisitie te bepalen. Het is echter niet mogelijk deze risicofactoren in het S&D beleid op te nemen. Als alle personen die vaker dan eenmaal per week kip eten of in een gebied wonen met veel runderen gescreend moeten worden, moeten bijna

alle patiënten bij opname gescreend worden. Dat is praktisch niet haalbaar en kost erg veel geld. Als het aantal MRSA positieve patiënten zonder aanwijsbare risicofactor blijft stijgen, zal het S&D beleid waarschijnlijk niet voldoende meer zijn om transmissie in het ziekenhuis onder controle te houden. Het is de vraag of het stringente S&D beleid effectief is voor landen waar MRSA veel in de maatschappij voorkomt, zoals de USA300-stam in de USA.

Soms vraagt men zich af of al deze voorzorgsmaatregelen de tijd en moeite waard zijn. Worden patiënten wel ziek van deze V-MRSA en CA-MRSA? Er zijn echter vermeldingen van ernstige V-MRSA infecties, zoals endocarditis. CA-MRSA is met name geïsoleerd uit huid- en wekedelen infecties, zoals uit abscessen, cellulitis, folliculitis en krentenbaard **(H3.3)**. In onze case-controle studie vonden we dat deelnemers met CA-MRSA vaker abscessen, steenpuisten en open wonden hadden dan de deelnemers zonder MRSA (niet gepubliceerde data). Hoewel CA-MRSA infecties meestal mild zijn, kunnen ze echter ook leiden tot een ziekenhuisopname en zelfs tot een overlijden. Preventie van transmissie kan dus infecties en doden voorkomen. Daarom is het belangrijk ook voor deze MRSA varianten de preventieve maatregelen te nemen. In een internationale studie hebben we aangetoond dat kolonisatie van de index met het klinisch isolaat en het percentage gezinsleden < 18 jaar onafhankelijk waren geassocieerd met CA-MRSA transmissie binnen het gezin **(H3.6)**. Daarom is het belangrijk om gezinsleden en contacten buiten het gezin met klachten passend bij *S. aureus* infecties te betrekken in een eventuele MRSA eradicatie procedure **(H3.3, H3.6)**.

Vanwege de opkomst van de meticilline-resistente *S. aureus* variant (MRSA) in de jaren 80 van de vorige eeuw en het gebrek aan ontwikkeling van nieuwe antibiotica de afgelopen decennia, wordt er wereldwijd veel aandacht besteed aan preventie van MRSA transmissie en MRSA eradicatie therapie, terwijl er veel minder aandacht is voor de controle en eradicatie van de gevoelige variant (MSSA). Aangezien *S. aureus* de meest voorkomende pathogeen is in ziekenhuizen wereldwijd, is het belangrijk te focussen op *S. aureus* in het algemeen (zowel MRSA als MSSA). De ziekmakendheid en virulentie van de stam is afhankelijk van de aanwezigheid van virulentie factoren, maar niet van de aanwezigheid van het Mec-A gen. Zo is onlangs bij kinderen in Spanje aangetoond dat de aanwezigheid van het Panton Valentine Leucidine (PVL) gen in *S. aureus* leidt tot meer abscessen, onafhankelijk van meticilline-resistentie. Het enige verschil tussen MRSA en MSSA zijn de beperkte behandelmogelijkheden voor MRSA. Dit is de reden van de introductie van het S&D beleid voor MRSA en niet voor MSSA. Om MSSA transmissie in zorginstellingen te voorkomen, moeten de algemene voorzorgsmaatregelen worden toegepast. Dit betekent dat medewerkers handhygiëne moeten toepassen en een schort moeten dragen bij de inspectie en behandeling van een geïnfecteerde wond. Er is geen aparte kamer nodig voor deze patiënten tenzij de geïnfecteerde wond niet met verband kan worden afgedekt. Zowel MRSA als MSSA kunnen problemen veroorzaken

in instellingen. In ons ziekenhuis zijn twee MSSA-uitbraken veroorzaakt door een medewerker met een virulente MSSA in de neus. Dit resulteerde in infecties met diezelfde MSSA bij patiënten die een thoracoscopie ondergingen of waarbij de medewerker de thoraxdrain verzorgd had (niet gepubliceerde data). MRSA eradication therapie bij deze medewerkers stopte de uitbraken. Een ander Nederlands ziekenhuis rapporteerde een uitbraak van bulloze impetigo veroorzaakt door MSSA in negen geïnfecteerde neonaten en drie medewerkers.

Dit zijn allemaal voorbeelden van kruisbesmetting, maar er is nog een andere manier om geïnfecteerd te raken. Een groot deel ( $\pm 80\%$ ) van de nosocomiale *S. aureus* infecties worden veroorzaakt door de eigen flora van de patiënt. Ongeveer een derde van de bevolking draagt *S. aureus* bij zich, hetgeen bij een goede afweer niet tot problemen leidt. Bij patiënten met een verminderde afweer, met name in het ziekenhuis door het doorbreken van de huidbarrière, kan dit wel tot infecties leiden. Het is aangetoond dat personen die *S. aureus* neusdrager zijn acht maal meer risico lopen op een postoperatieve wondinfectie veroorzaakt door *S. aureus* dan personen die deze bacterie niet bij zich dragen. In een systematische review toonden wij aan dat gebruik van mupirocine neuszalf het aantal postoperatieve wondinfecties bij *S. aureus* neusdragers met meer dan de helft reduceerde (**H4.1**). Dit werd later ook bevestigd in een dubbelblinde gerandomiseerde studie die in meerdere centra werd uitgevoerd. Alleen *S. aureus* neusdragers werden gerandomiseerd voor behandeling met mupirocine in combinatie met chloorhexidine zeep/shampoo of behandeling met placebo. Door deze 'screen-en-behandel' strategie werd een 56% reductie in het aantal postoperatieve wondinfecties behaald. Deze studies pleiten voor behandeling van *S. aureus* in het algemeen in plaats van MRSA behandeling alleen, zoals in sommige studies is gedaan. In een kostenanalyse toonden we aan dat de ziekenhuiskosten voor een behandelde *S. aureus* neusdrager gemiddeld €1911 lager waren dan de kosten voor een onbehandelde *S. aureus* neusdrager ( $p=0.01$ ) (**H4.4**). Er waren minder ligdagen tijdens de eerste opname en in de behandelde groep waren er 57% minder heropnames (niet gepubliceerde data). Gebaseerd op het *S. aureus* neusdragerspercentage van 20% in de dubbelblinde gerandomiseerde studie hebben we berekend dat het ziekenhuis per 1000 chirurgische patiënten €400.000 kan besparen door de implementatie van deze screen-en-behandel strategie. Daarbij is aangetoond dat de eenjaarsoverleving bij patiënten die een schone ingreep ondergingen significant hoger was in patiënten die behandeld waren (**H4.5**).

Een recente studie op de IC concludeerde dat algemene dekolonisatie meer effectief was in de reductie van klinische MRSA isolaten dan gerichte screening en behandeling. De groep van Wassenburg liet zien dat de behandeling van alle patiënten (geen screening) resulteert in een kostenbesparing van €7339 per gewonnen levensjaar terwijl de 'screen-en-behandel' strategie leidt tot een kostenbesparing van €3330 per gewonnen levensjaar. De gemakkelijke implementatie van de 'behandel iedereen' strategie

en de lage prijs van mupirocine leidt snel tot onvoorzichtig gebruik van dit belangrijke antibiotische middel. Behandeling van alle patiënten leidt ertoe dat er patiënten onnodig met antibiotica behandeld worden. Dit is niet ethisch en daarbij neemt het risico op resistentieontwikkeling toe. Mupirocine resistentie zal zeker leiden tot het falen van de *S. aureus* dekolonisatie strategieën, waarvan juist het voordeel is dat ze gemakkelijk zijn toe te passen. Beperkt en kortdurend gebruik van dit middel, alleen voor de personen die het echt nodig hebben (neusdragers) lijkt mupirocine resistentie in toom te houden. Het doel van de profylactische behandeling is dan ook niet om de *S. aureus* te eradiceren, maar een kortdurende *S. aureus* eradicaatie van ongeveer een maand om postoperatieve *S. aureus* wondinfecties te voorkomen. In de systematische review lieten we ook zien dat mupirocine het aantal *S. aureus* infecties in dialysepatiënten reduceerde (**H4.1**). Maar aangezien de mupirocine bij deze doelgroep jaren gebruikt moet worden, is dat tot op heden geen standaard procedure. De 'US Centres for Disease Control' (CDC) hebben de 'screen-en-behandel' strategie voor chirurgische patiënten opgenomen in hun overwegingen voor een veiligere patiëntenzorg.

## Conclusies

Door de toepassing van het S&D beleid is de nosocomiale transmissie van ziekenhuisgerelateerde MRSA (healthcare-acquired MRSA) onder controle. De opkomst van de V-MRSA was een nieuwe uitdaging, maar na enige wijzigingen in het beleid voor de poliklinische patiënten kan er in het ziekenhuis met deze nieuwe variant ook goed worden omgegaan. Meer zorgwekkend is de opkomst van de CA-MRSA. Personen met CA-MRSA hebben geen bekende risicofactoren waardoor zij niet met de juiste voorzorgsmaatregelen behandeld kunnen worden. Dit kan leiden tot MRSA transmissie naar medewerkers en/of andere patiënten. Het lijkt erop dat de MRSA incidentie in de maatschappij zal blijven toenemen en daardoor is het de vraag of het S&D beleid in zijn huidige vorm gehandhaafd kan worden.

Naast de focus op kruisbesmetting moeten we ons ook focussen op infecties veroorzaakt door bacteriën die patiënt zelf bij zich draagt. Behandeling van chirurgische patiënten met *S. aureus* neusdragerschap resulteert in minder postoperatieve wondinfecties, minder heropnames, minder ziekenhuiskosten en een grotere eenjaarsoverleving bij schone ingrepen.

De resultaten van de studies gepresenteerd in dit proefschrift hebben bijgedragen aan aanpassingen van nationale MRSA richtlijnen en worden op dit moment meegenomen in de ontwikkeling van een internationale richtlijn van de Wereldgezondheidsorganisatie over de preventie van postoperatieve wondinfecties.



## Overwegingen voor de toekomst

De opkomst van CA-MRSA is een bedreiging voor het tot op heden succesvolle S&D beleid. Door toepassing van dit beleid zijn we erin geslaagd de MRSA incidentie laag te houden. Personen zonder bekende risicofactoren kunnen MRSA lange tijd zonder klachten bij zich dragen waardoor ze gezinsleden en andere contacten kunnen besmetten (**H3.3, H3.6**). Het huidige S&D beleid zal in de toekomst waarschijnlijk niet voldoende meer zijn om transmissie in het ziekenhuis te voorkomen. Er moeten alternatieve strategieën worden ontwikkeld. Mogelijk moeten we ons focussen op hoog-risico patiënten en procedures. Implementatie van een 'screen-en-behandel' voor alle patiënten die een hoog-risico procedure ondergaan zal mogelijk voldoende zijn om de meeste morbiditeit en mortaliteit veroorzaakt door *S. aureus* (zowel MRSA als MSSA) te voorkomen. In ons ziekenhuis hebben we deze strategie geïmplementeerd voor cardiothoracale, cardiovasculaire, en orthopedische operaties. Na een verheffing met *S. aureus* infecties na plaatsing van neurostimulatoren is ook deze ingreep opgenomen in de 'screen en behandel' strategie. Aan de hand van problemen in het ziekenhuis kan de strategie uitgebreid worden naar andere ingrepen, zoals het uitvoeren van thoracoscopieën of het plaatsen van centrale lijnen.

Met betrekking tot eradicatie therapie zou het in de toekomst een optie kunnen zijn om alleen virulente en gemakkelijk overdraagbare MRSA en MSSA te eradiceren. Verder onderzoek is nodig om stammen te identificeren die deze eigenschappen bezitten.

Samenvattend kunnen we zeggen dat het huidige succesvolle MRSA S&D beleid dat toegepast wordt in Nederlandse zorginstellingen bedreigd wordt door de opkomst van de V-MRSA en CA-MRSA. Er moeten nieuwe strategieën worden ontwikkeld voor 1. De preventie van verspreiding van V-MRSA van vee naar de mens en voor kortdurende eradicatie van V-MRSA positieve individuen en 2. De preventie van CA-MRSA verspreiding in zorginstellingen en de maatschappij.

Voor V-MRSA kan het 'destroy' gedeelte van het beleid niet worden uitgevoerd vanwege de terugkeer naar de MRSA-positieve dieren in de stallen. Een alternatief hiervoor is de kortdurende eradicatie rondom operaties om endogene MRSA infecties te voorkomen. Deze strategie blijkt te werken mits de veehouder zijn werk tijdens de therapie over kan dragen aan een collega. Een positieve ontwikkeling is de reductie in antibioticaverkoop voor vee met 51%, gedurende de periode tussen 2009 en 2012 (495 ton in 2009 naar ongeveer 244 ton in 2012). Hopelijk resulteert dit in minder MRSA positieve dieren. Verder zouden de veehouders moeten overwegen om algemene voorzorgsmaatregelen, zoals het dragen van een mondneusmasker, toe te passen in de stallen om te voorkomen dat ze zelf besmet raken met V-MRSA.

CA-MRSA kan niet bij opname herkend worden ten gevolge van het ontbreken van bekende risicofactoren. Daarom worden zowel het 'search' als het 'destroy' gedeelte

van het beleid bedreigd. Het is onbekend welke patiënten risico lopen op CA-MRSA, waardoor onbekend is naar welke individuen je moet zoeken en het is niet haalbaar alle CA-MRSA in de maatschappij te eradiceren. Daarom lijkt het nuttiger te investeren in behandeling van individuen die een hoog risico lopen op een *S. aureus* infectie.

Concluderend kunnen we zeggen dat we zowel voor MRSA als MSSA een 'Search en Control' beleid moeten implementeren met een focus op kwetsbare patiënten in zorginstellingen; patiënten die hoog-risico ingrepen ondergaan waarbij de huidbarrière doorbroken wordt. Dit zal de patiëntveiligheid verbeteren voor een steeds ouder wordende en daardoor meer kwetsbare populatie in de toekomst. De uitspraak van Florence Nightingale geldt nog steeds: 'Een ziekenhuis behoort de zieken niet nog meer schade te berokkenen'.