

<http://hdl.handle.net/1765/110423>



# Nederlandse samenvatting





Dit proefschrift bestaat uit literatuuronderzoeken en observationele studies over zorggerelateerde ziekteverwekkers. Deze studies zijn onderverdeeld in de volgende drie onderwerpen: (i) het identificeren en beschrijven van risicofactoren voor het verkrijgen van zorggerelateerde ziekteverwekkers, (ii) bronnen en overdracht van zorggerelateerde ziekteverwekkers, en (iii) het detecteren van overdracht van zorggerelateerde ziekteverwekkers. Het doel van deze studies was het optimaliseren en het veiliger maken van zorg voor patiënten opgenomen in het Erasmus MC Universitair Medisch Centrum in Rotterdam (Erasmus MC). Ook geven de uitkomsten van de studies inzichten welke van nut zijn voor andere zorginstellingen, wereldwijd.

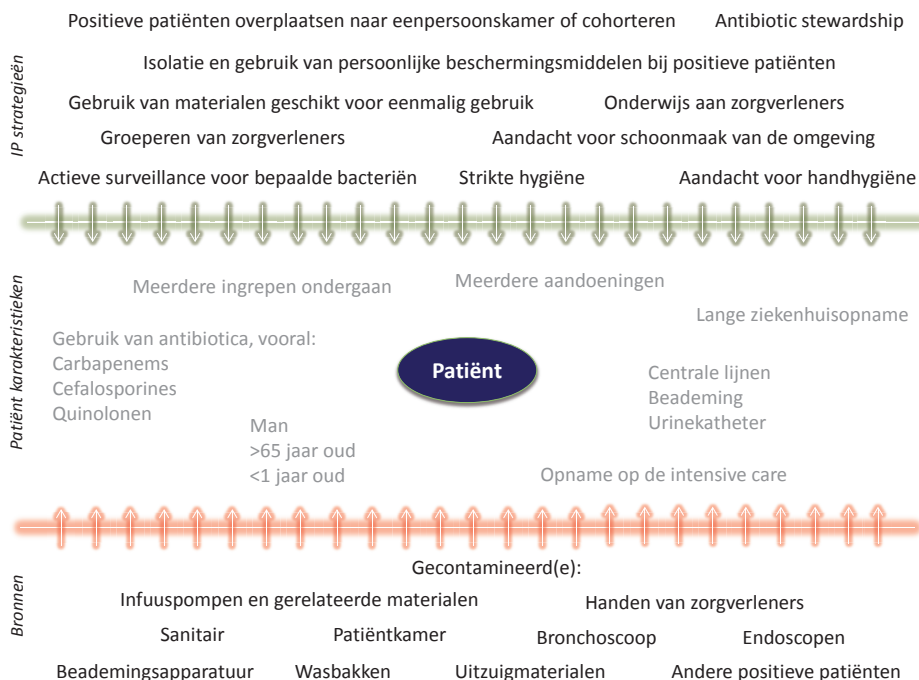
## ZORGERELATEERDE ZIEKTEVERWEKKERS: RISICOFACTOREN

Het eerste deel van dit proefschrift bestaat uit drie systematische literatuuronderzoeken. Een systematisch literatuuronderzoek heeft als doel alle beschikbare wetenschappelijke literatuur over een specifiek onderwerp samen te vatten, kwalitatief en/of kwantitatief. Het samenvoegen van resultaten van de verschillende studies kan ook door middel van een statistische methode; dit wordt ook wel een meta-analyse genoemd. Het doel van de literatuuronderzoeken in dit proefschrift was het identificeren van (i) de belangrijkste risicofactoren, (ii) de belangrijkste beschermende factoren, (iii) veel voorkomende bronnen in de ziekenhuisomgeving, en (iv) de meest effectieve infectiepreventie maatregelen voor het voorkomen van overdracht van verschillende zorggerelateerde ziekteverwekkers, ofwel micro-organismen. In **hoofdstuk 2.1** beschreven we dit voor carbapenem-resistente Enterobacteriaceae (CRE). Enterobacteriaceae zijn Gram-negatieve bacteriën; de bekendste genera binnen de familie van de Enterobacteriaceae zijn: *Escherichia*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Enterobacter*, *Morganella*, *Salmonella* en *Serratia*. In **hoofdstuk 2.2** beschreven we carbapenem-resistente *Pseudomonas aeruginosa*, en in **hoofdstuk 2.3** extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producerende *Klebsiella* species. Het enzym ESBL zorgt voor resistentie tegen belangrijke groepen van antibiotica, namelijk de penicillines en cefalosporines. Al deze micro-organismen worden ook wel bijzonder resistente micro-organismen (BRMO) genoemd. Ze zijn bijzonder resistent omdat ze resistent zijn tegen eerste keus antibiotica of tegen meerdere groepen antibiotica. De behandeling van infecties door BRMO is daardoor vaker complex, en er moet uitgeweken worden naar soorten antibiotica die men liever niet gebruikt vanwege bijvoorbeeld hoge toxiciteit. Ook worden patiënten bij wie deze bacteriën zijn geïdentificeerd in isolatie verpleegd om overdracht van de bacterie naar andere patiënten te voorkomen. Afhankelijk van het micro-organisme betekent dit een eenpersoonskamer (soms zelfs met sluiskamer), en zowel zorgverleners als bezoek dragen een schort en handschoenen, eventueel uitgebreid met een mondkapje en een muts. Het is belangrijk

verspreiding van BRMO binnen zorginstellingen te voorkomen omdat (i) het hebben van een infectie met een BRMO adequate behandeling bemoeilijkt of zelfs onmogelijk maakt, (ii) patiënten langer opgenomen liggen in isolatie en (iii) patiënten mogelijk een slechtere prognose hebben door het hebben van een BRMO. Hierbij is een samenvatting van kennis van uitbraken wereldwijd, en bevindingen en gedachtegangen van collega onderzoekers in publicaties cruciaal. In figuur 1 staan de belangrijkste bevindingen van hoofdstuk 2.1, hoofdstuk 2.2 en hoofdstuk 2.3 weergegeven.

De factor die in alle drie de studies een hoog risico op overdracht met BRMO gaf was het gebruik van diverse antibiotica. Dit laat zien dat zorgverleners zich moeten inzetten om antibiotica alleen te gebruiken als het daadwerkelijk nodig is.

De omgevingsbron welke het meest werd gerapporteerd voor alle onderzochte BRMO was de wasbak. Vanuit de wasbak kunnen de bacteriën via spatten terecht komen op voorwerpen rondom de wasbak. Via die voorwerpen kunnen ze dan vervolgens bij de patiënt komen. Dit pleit mogelijk voor het verwijderen van wasbakken in de patiënt omgeving. Echter, in verschillende situaties blijft een wasbak nodig: (i) bij patiënten geïdentificeerd met een micro-organisme dat resistent is tegen handalcohol, (ii) als



**Figuur 1.** De belangrijkste risicofactoren, veel voorkomende bronnen in de omgeving, en de meest effectieve infectiepreventie (IP) maatregelen voor overdracht en het voorkomen van overdracht van verschillende bijzonder resistente micro-organismen.

handen van zorgverleners visueel bevuild zijn met bijvoorbeeld braaksel, en (iii) bij het uitvoeren van kleine chirurgische ingrepen op de patiëntkamer. De meest gerapporteerde effectieve infectie preventie strategie voor CRE was het gebruik van persoonlijke beschermingsmiddelen en het instellen van isolatie. Voor ESBL-producerende *Klebsiella* was dit extra aandacht besteden aan handhygiëne.

## ZORGERELATEERDE ZIEKTEVERWEKKERS: BRONNEN EN OVERDRACHT

Overdracht, ofwel transmissie van micro-organismen wordt vaak gedefinieerd als het proces, het mechanisme en factoren waardoor een micro-organisme of ziekte verspreid vanuit een reservoir of omgevingsbron naar een persoon. Overdracht kan worden onderverdeeld in twee categorieën: (i) directe transmissie, van patiënt naar patiënt, of (ii) indirecte transmissie, van patiënt naar patiënt via de omgeving (e.g. via een voorwerp of via de lucht). In de volgende drie hoofdstukken beschrijven en evalueren wij overdracht van micro-organismen in het Erasmus MC (i.e. voor twee specifieke micro-organismen) en landelijk (i.e. voor een specifieke transmissie route),

**Hoofdstuk 3.1** beschrijft een grote uitbraak veroorzaakt door Verona Integron-encoded Metallo- $\beta$ -lactamase (VIM) –positieve *P. aeruginosa*. Dit micro-organisme is resistent tegen carbapenem antibiotica (e.g. imipenem en meropenem). Wij onderzochten onderliggende risicofactoren voor het oplopen van deze bacterie door middel van een patiënt-controle onderzoek. In een patiënt-controle onderzoek worden patiënten met de bacterie (cases) vergeleken met patiënten die vergelijkbaar zijn met de cases, maar zonder de bacterie. Omdat VIM-positieve *P. aeruginosa* niet vaak voorkomt, is dit efficiënter dan prospectief een grote groep patiënten volgen. In deze studie includeerden wij 144 patiënten met de bacterie en 576 controles. Door middel van een multivariaat statistisch model identificeerden wij de volgende risicofactoren: (i) het hebben ondergaan van een gastroscopie binnen 6 maanden voor identificatie van de bacterie, (ii) het gebruik van selectieve darm decontaminatie (SDD), antibiotica voorschreven op de intensive care, en (iii) het gebruik van chinolonen. Ook hebben wij een netwerkanalyse uitgevoerd, waarin wij vaststelden dat overdracht van de bacterie niet via directe transmissie plaatsvindt (i.e. van patiënt naar patiënt), maar indirect, via de omgeving. Wij concludeerden dat deze studie laat zien dat het gebruik van antibiotica zo mogelijk verminderd moet worden, een gastroscopie kan worden gezien als een hoog-risico procedure bij patiënten bij wie andere risicofactoren (e.g. antibiotica gebruik) ook aanwezig zijn, en er aandacht moet worden besteed aan het opsporen en elimineren van bronnen in de omgeving aangezien de netwerkanalyse liet zien dat overdracht van VIM-positieve *P. aeruginosa* vooral via de omgeving plaatsvindt.

**Hoofdstuk 3.2** beschrijft een landelijke studie naar contaminatie van duodenoscopen gebruikt voor endoscopische retrograde cholangio- en pancreaticografie (ERCP). Een ERCP wordt ingezet om de galwegen en alvleesklier te onderzoeken, en wordt in Nederland ongeveer 17.000 keer per jaar uitgevoerd in 73 verschillende centra. Tijdens de ERCP procedure kunnen duodenoscopen gecontamineerd raken met darmflora. Deze flora bestaat voornamelijk uit bacteriën. Als duodenoscopen na elke procedure inadequaat gereinigd en gedesinfecteerd worden, kunnen patiënten besmet raken met de darmflora van de vorige patiënt(en). Een duodenoscoop is erg complex want heeft onder andere een zijwaarts gerichte tip, een liftmechanisme, en een liftkanaal. Hierdoor is een duodenoscoop lastiger te reinigen en desinfecteren dan andere endoscopen, bijvoorbeeld een gastroscoop of een coloscoop. Wereldwijd zijn er uitbraken met BRMO geïdentificeerd en gerapporteerd waarbij de duodenoscoop de bron was. Ook in het Erasmus MC is er een uitbraak gerapporteerd door een gecontamineerde duodenoscoop, waarbij 22 patiënten betrokken waren (Verfaillie *et al.*, *Endoscopy* 2015; 47(6): 493-502). Door deze wereldwijde uitbraken met als bron een duodenoscoop en het besef dat duodenoscopen niet adequaat gereinigd en gedesinfecteerd kunnen worden, vonden wij het belangrijk vast te stellen hoeveel duodenoscopen daadwerkelijk zijn gecontamineerd, en waaruit de flora bestaat. Met de huidige studie onderzochten wij hoeveel duodenoscopen in Nederland gecontamineerd zijn en of het uitmaakt van welke fabrikant (*i.e.* Olympus, Pentax of Fujifilm) de scoop afkomstig is. Zevenenzestig van de 73 (91.8%) Nederlandse ERCP-centra hebben aan onze studie meegedaan, en 155 duodenoscopen zijn geïnccludeerd. Drieëndertig duodenoscopen (22%) waren gecontamineerd, waarvan 23 (15%) met darmflora. Het maakte niet uit van welke fabrikant de duodenoscoop was, contaminatie was evenredig verdeeld over alle 3. De resultaten van deze studie laten zien dat de huidige reinigings- en desinfectie procedures niet adequaat en veilig zijn, waarvoor een oplossing nodig is. Een mogelijke oplossing zou het aanpassen van het design van de duodenoscoop zijn, zodanig dat adequate reiniging en desinfectie wel mogelijk is. Helaas is dit geen korte termijn oplossing aangezien het ontwerpen en introduceren van een nieuwe duodenoscoop een langdurig traject is.

**Hoofdstuk 3.3** beschrijft een uitbraak veroorzaakt door *Clostridium difficile*. *C. difficile* bevindt zich in de darmen, en kan ernstige diarree en darmontstekingen veroorzaken. De *C. difficile* welke deze uitbraak veroorzaakte was hypervirulent, en het bleek bovendien te gaan om een nieuw type. Bij de uitbraak waren 5 patiënten betrokken. Door het combineren van epidemiologische gegevens en moleculaire typeringsuitslagen kon transmissie worden vastgesteld; maar helaas werd geen bron in de omgeving ontdekt. De ontdekking en bevestiging van het plaatsvinden van deze uitbraak laat zien dat (landelijke) surveillance van dit micro-organisme nodig is; dit om nieuwe types met een mogelijke verhoogde virulentie tijdig op te sporen.

## ZORGERELATEERDE ZIEKTEVERWEKKERS: HET DETECTEREN VAN OVERDRACHT

Omdat het voorkomen van BRMO steeds meer toeneemt en daardoor ook uitbraken in ziekenhuizen door BRMO neemt de behoefte aan goede typeertechnieken toe. Moleculaire typeertechnieken helpen om patiënten geïdentificeerd met dezelfde bacterie te differentiëren in verschillende clusters, en zijn daardoor belangrijke tools in infectiepreventie. Er bestaan veel verschillende typeertechnieken, elk met voor- en nadelen. De keuze welke typeertechniek te gebruiken hangt af van veel factoren, bijvoorbeeld: (i) welk micro-organisme moet getypeerd worden, (ii) is er haast bij of niet, (iii) hoeveel patiënten zijn er betrokken over een periode van hoeveel maanden/jaren, (iv) wat kost de typeertechniek en (v) welke technieken en kennis over de technieken is er beschikbaar binnen een instelling. In **hoofdstuk 4.1** en **4.2** hebben we de toen nieuwe, snelle, veelbelovende fenotypische typeertechniek Raman spectroscopy, welke gebruik maakt van SpectraCellRA analysis (RiverD International B.V., Rotterdam), bestudeerd met als doel gegevens te verkrijgen om te bepalen of deze techniek in de routine diagnostiek van het Erasmus MC geïmplementeerd zou moeten worden.

In **hoofdstuk 4.1** hebben we over een periode van 43 maanden 132 patiënten geïdentificeerd met ESBL-producerende *Klebsiella pneumoniae* en *Klebsiella oxytoca* geïncubeerd, en isolaten getypeerd met behulp van Raman spectroscopy. In deze studie ontwikkelden wij ook definities om te bepalen of patiënten epidemiologisch gerelateerd waren; gerelateerd in plaats en tijd (Tabel 1). Wij hebben deze definities ontwikkeld omdat de definities die beschikbaar zijn in wetenschappelijke literatuur of bij instanties zoals de Centers for Disease Control and prevention (CDC) niet specifiek genoeg zijn. Dit omdat de definitie “gerelateerd in plaats en tijd” niets zegt over of dit alleen kamer-genoten moeten zijn of ook afdelingsgenoten, en of alleen patiënten opgenomen ten tijde van de opname van de case meegerekend moeten worden of ook patiënten die een paar dagen eerder op dezelfde kamer lagen. De definities ontwikkeld tijdens het uitvoeren van deze studie hebben wij ook toegepast in hoofdstuk 4.2 en in hoofdstuk 3.1. Door middel van de typeertechniek konden we vaststellen dat 73 van de 132 pati-

**Tabel 1.** Definities om te bepalen of patiënten epidemiologisch gerelateerd zijn.

	Definitief gerelateerd <sup>1</sup>	Waarschijnlijk gerelateerd	Mogelijk gerelateerd-I	Mogelijk gerelateerd-II	Onmogelijk gerelateerd
Dezelfde patiëntkamer	1	1	0	0	0
Dezelfde afdeling	1	1	1	1	0
Dezelfde tijdsperiode	1	0 <sup>a</sup>	1	0 <sup>a</sup>	0 <sup>a</sup> /0/1

0= nee; 1= ja, 0<sup>a</sup>= <3 maanden nadat de vorige positieve patiënt was ontslagen. <sup>1</sup>De definitie ‘definitief gerelateerd’ was niet mogelijk op de intensive care, dit omdat daar alleen maar eenpersoonkamers aanwezig waren.

enten verdeeld waren over 17 clusters en 59 patiënten een uniek isolaat hadden. Door het toepassen van de definities in tabel 1 bleken patiënten in 2 clusters definitief aan elkaar gerelateerd te zijn, in 6 clusters was het een mix van waarschijnlijk, mogelijk en onmogelijk en in 7 clusters waren patiënten epidemiologisch onmogelijk aan elkaar gerelateerd. Alle eerste patiënten in de tijd in een cluster noemden wij primaire patiënten, in dit geval waren dit er dus 17. Alle opvolgende patiënten in de tijd in clusters noemden wij secundaire patiënten in ons geval waren dit 56 patiënten. Bij identificatie van een cluster (2 patiënten of meer) zouden extra infectiepreventie maatregelen kunnen worden ingezet waardoor verspreiding van de bacterie naar meer secundaire patiënten voorkomen zou kunnen worden. Deze maatregelen zouden grondige reiniging en desinfectie van patiëntkamers en sanitair, en het uitbreiden van een contactonderzoek kunnen inhouden. In theorie, bij het routinematig inzetten van Raman spectroscopy zou het dus mogelijk zijn om kolonisaties en infecties bij patiënten te voorkomen. Deze studie laat zien dat transmissie plaatsvindt, ook in een schijnbaar niet-uitbraak situatie. Wij concluderen dat het routinematig typeren van BRMO nodig is.

Door het hoge percentage van dragers van 1 specifieke ESBL-producerende *Escherichia coli* (i.e. sequence type 131) buiten het ziekenhuis is het lastig om door middel van typeertechnieken verschillende clusters te ontdekken. Dit is de reden waarom wij in **hoofdstuk 4.2** hebben onderzocht of de combinatie van typeertechnieken High-throughput MultiLocus Sequence Typing (HiMLST) en Raman spectroscopy meer inzicht zou geven in recente overdracht van ESBL-producerende *E. coli* in het Erasmus MC. Overdracht werd gedefinieerd volgens de definities in tabel 1. Wij includeerden 194 patiënten met een ESBL-producerende *E. coli*. Alleen gebruik makend van Raman spectroscopy resulteerde in 16 clusters, en alleen gebruik makend van HiMLST resulteerde in 10 clusters. Maar, patiënten binnen zowel de Raman spectroscopy als de HiMLST clusters waren niet epidemiologisch gerelateerd. Een combinatie van beide technieken leverde 8 clusters op, maar ook in deze 8 clusters waren patiënten niet epidemiologisch gerelateerd. Wij concludeerden dat ondanks dat er clusters werden geïdentificeerd door de verschillende typeertechnieken, of een combinatie van beiden, geen epidemiologische relaties werden gevonden. Wij concludeerden dat in het Erasmus MC het routinematig typeren van ESBL-producerende *E. coli* niet zinvol is met zowel HiMLST als Raman spectroscopy.

Raman spectroscopy had voordelen en nadelen en is tijdelijk geïmplementeerd geweest in de routine diagnostiek van het Erasmus MC voor specifieke resistente bacteriën. De techniek werd na een aantal jaren niet meer geleverd en wordt daarom nu niet meer gebruikt.



## TOEKOMST

De in dit proefschrift beschreven studies geven aanleiding tot vervolgonderzoek. De 3 studies in hoofdstuk 2 over het onderwerp **identificeren en beschrijven van risicofactoren voor het verkrijgen van zorggerelateerde ziekteverwekkers** laten zien dat vervolgonderzoek moet worden gedaan naar: (i) het ontwikkelen van nieuwe antibiotica en het ontwikkelen van nieuwe therapeutische strategieën, (ii) het ontwikkelen van een wasbak speciaal voor gebruik in het ziekenhuis, (iii) het effect van eenpersoonskamers op overdracht van BRMO, en (iv) de kosteneffectiviteit van alle preventiestrategieën op dit moment geïmplementeerd in ziekenhuizen.

De drie studies in hoofdstuk 3 over het onderwerp **bronnen en overdracht van zorggerelateerde ziekteverwekkers** laten zien dat wat betreft VIM-positieve *P. aeruginosa* meer onderzoek moet worden gedaan naar: (i) het beste middel om de omgeving mee schoon te maken en te desinfecteren, (ii) het gebruik van SDD in combinatie met het voorkomen van VIM-positieve *P. aeruginosa*, en (iii) de prevalentie van contaminatie van gastroscopen. Wat betreft gecontamineerde duodenoscopen kan vervolgonderzoek worden gedaan naar: (i) het effect van factoren welke niet zijn meegenomen in de huidige studie, zoals het tijdscomponent en leeftijd van de duodenoscoop (*i.e.* in jaren oud en in het aantal en soort uitgevoerde procedures), (ii) het ontwikkelen van nieuwe reiniging en desinfectie methodes, en (iii) het uitvoeren van een prospectief longitudinale studie in plaats van een cross-sectioneel onderzoek. Het onderzoek naar *C. difficile* laat zien dat de database op dit moment beschikbaar in Nederland met alle verschillende types geïdentificeerd in Nederland kan helpen om snel het probleem vast te kunnen stellen. Maar, een dergelijke database van *C. difficile* geïdentificeerd in dieren ontbreekt. We hopen dat een dergelijke database in de toekomst wel beschikbaar zal zijn.

De 2 studies in hoofdstuk 4 over het onderwerp **het detecteren van overdracht van zorggerelateerde ziekteverwekkers** laten zien dat het belangrijk is om nieuwe typeermethodes te blijven evalueren; dit omdat het snel identificeren van een uitbraak essentieel is voor effectieve en efficiënte infectiepreventie. Ook kan naar de volgende onderwerpen vervolgonderzoek gedaan worden: (i) omdat het belangrijk is om zo veel mogelijk patiënten met het micro-organisme waarin je geïnteresseerd bent te identificeren, zou deze studie herhaald kunnen worden in een setting waar opnamekweken bij patiënten worden afgenomen. Hierbij wordt de kans op het ontbreken van schakels tussen patiënten kleiner. (ii) Wij hebben nu alleen ESBL-positieve *K. pneumoniae*, ESBL-positieve *K. oxytoca* en ESBL-positieve *E. coli* geëvalueerd. In toekomstige studies zouden ook andere BRMO onderzocht kunnen worden. (iii) Om overdracht van micro-organismen tussen patiënten nog beter te begrijpen, zou het zinvol zijn niet alleen te kijken naar patiëntbewegingen binnen 1 ziekenhuis, maar ook te kijken naar overplaatsingen naar bijvoorbeeld andere ziekenhuizen, verpleeghuizen en revalidatieklinieken.