

Nederlandse samenvatting Nederlandse conclusies, aanbevelingen en toekomstperspectieven

NEDERLANDSE SAMENVATTING

In dit proefschrift hebben we MRSA van onbekende origine (MRSA of Unknown Origin, MUO) bestudeerd. MUO zijn MRSA zonder bekende risicofactoren zoals gedefinieerd in de risicocategorieën van de Nederlandse MRSA richtlijn van de werkgroep voor infectiepreventie (WIP).¹ Als gevolg hiervan worden MUO dragers niet herkend tijdens triage bij ziekenhuisopname. De MUO dragers blijven dus onontdekt tijdens opname en kunnen op die manier een verspreidingsbron van MRSA in het ziekenhuis worden. Wij hebben MUO dragers en hun stammen bestudeerd om nieuwe risicofactoren en transmissieroutes te vinden, zodat de MRSA richtlijn kan worden aangescherpt, en zo de kans op MRSA transmissie in de toekomst te verlagen. Hieronder volgt een samenvatting van de belangrijkste bevindingen van dit proefschrift, gevolgd door de conclusies en aanbevelingen om het aantal MUO te verminderen.

In **hoofdstuk 1** hebben we de omvang van het MUO probleem en de verschillen tussen MUO en MRSA van bekende oorsprong (MRSA of known origin, MKO) onderzocht. In een kwart (24%) van de 5545 bij het nationale referentielaboratorium (RIVM) gedurende 2009 en 2010 geregistreerde MRSA isolaten, bleek het om een MUO te gaan. Op basis van genetische typering konden de MUO isolaten onderverdeeld worden in MUO CC398 (26%; 352/1350) en MUO niet-CC398 (74%; 998/1350).

We veronderstelden dat MUO verworven zou kunnen zijn in de “community”. Daarom hebben we alle MUO isolaten gecontroleerd op de aanwezigheid van Panton-Valentine Leukocidin (PVL), omdat de aanwezigheid van deze virulentiefactor de verspreiding van MRSA in een “community” bevordert.² Van alle MRSA isolaten was 12% (684/5554) PVL-positief. Van alle MUO isolaten was 46% (461/998) PVL-positief. Binnen de groep van niet-CC398-typen werd vaker PVL-aangetroffen in MUO stammen (68%; 317/998) dan in MKO stammen (10%; 144/1407) (relatief risico 1,19, 95% CI 1,11-1,29). Bovendien waren “community”-gerelateerde *spa*-types zoals t008 (ST8), t019 (ST30) en t044 (ST80) significant meer aanwezig ($p < 0.01$) onder MUO isolaten dan onder MKO isolaten. Het PVL-positieve *spa*-type t008 werd significant vaker gevonden onder MUO isolaten dan onder MKO isolaten (10,6% versus 1,7%, $p < 0,01$). We veronderstellen dat de aanwezigheid van PVL in deze *spa*-typen een evolutionair voordeel geeft in de “community”, maar het gevonden verschil kan ook worden verklaard door oververtegenwoordiging: MUO zijn vaak klinische isolaten die worden gedetecteerd door klinische locaties te bemonsteren. Exacte getallen hierover ontbreken, aangezien medisch microbiologische laboratoria meestal de MRSA stam insturen zodra de MRSA drager is gedetecteerd. Als later dan infectie met MRSA ontstaat, dan is dit niet bekend bij het RIVM. (**Hoofdstuk 1**).

MRSA CC398-positieve personen krijgen hun MRSA CC398 als gevolg van blootstelling aan vee (varkens, vleeskalveren, vleeskuikens). Echter, wij hebben personen geïdentificeerd met MUO CC398, die geen direct contact hebben gehad met vee. Uit de

literatuur blijkt dat transmissie van MRSA CC398 van mens tot mens niet zo waarschijnlijk is, omdat MRSA CC398 72% minder waarschijnlijk en 6 keer minder overdraagbaar zijn dan MRSA niet-CC398^{3,4}, hoewel er wel sporadisch nosocomiale transmissie en uitbraken zijn beschreven.^{5,6} In het kader van de origine (dier of mens) en transmissieroutes (direct of indirect) van de MUO CC398 zijn dus nog alle opties open. De MUO CC398 hebben wij daarom verder bestudeerd in **hoofdstuk 2** waarbij de vraag was of MUO CC398 stammen anders waren dan MKO CC398 stammen en gemakkelijker van mens-tot-mens overgedragen konden worden dan MKO CC398 stammen, welke voornamelijk overgedragen worden van vee op mensen. Vooralsnog blijken er namelijk twee CC398 varianten te bestaan: één van dierlijk-, en één van menselijk afkomst. Naast de verschillen in hun manier van verspreiden zijn er ook verschillen in de aan- en afwezigheid van mobiele genetische elementen (MGE's).⁷

We bepaalden met behulp van polymerasekettingreacties (PCR) of de MGE's: *scn*, *chp*, *φ3 int*, *φ6 int*, *φ7 int*, *rep7*, *rep27* en *cadDX* – aanwezig waren in MUO-isolaten en door deze te vergelijken met een set CC398-isolaten van verschillende doch bekende oorsprong (mensen, varkens, paarden, kippen en vleeskalveren), hebben we de oorsprong van MUO CC398 onderzocht. We vonden dat het onderscheidende humane MSSA CC398 *spa*-type t571 niet aanwezig was onder de Nederlandse MRSA CC398 stammen van mensen en vee. Daarnaast waren de MUO CC398 tetracycline resistent en was de *φ3* bacteriofaag met *scn* en *chp* afwezig.

Samenvattend, de MRSA CC398 in deze studie, MUO of MKO, lijken het meest op de MRSA CC398 afkomstig van vee en niet op de CC398 stammen reeds beschreven als menselijk pathogeen. We concludeerden dat humane MUO CC398 dragers MRSA van dierlijke oorsprong droegen ondanks dat deze MUO dragers geen epidemiologisch verband met bijvoorbeeld varkens en varkenshouderij hadden. Deze bevinding is zorgwekkend, omdat het andere transmissieroutes suggereert dan directe blootstelling aan vee.

In **hoofdstuk 3** bestudeerden we in een retrospectief MRSA-dragerscohort (2005-2010) het benodigde aantal follow-up kweeksets om een succesvolle MRSA eradication therapie en subsequent niet-dragerschapstatus vast te stellen. We vergeleken de toenmalige standaardprocedure van drie MRSA follow-up kweeksets met zes kweeksets om te bepalen wanneer er moet worden gekweekt, en hoeveel kweeksets er nodig zijn gedurende een periode van een jaar. We vonden dat tussen de derde en de zesde follow-up kweekset 54% (35/65) van het totaal aantal recidieven plaats vond. Meer dan 88% van alle recidieven werd binnen twee maanden gedetecteerd. Gecombineerde neus- en keel dragerschap OR 25,5 (1,6-419,1) en intravasculaire lijnen (OR 13,6 (1,2-156,2)) bleken risicofactoren te zijn voor vroeg recidiveren. Een vroeg recidief wordt gedefinieerd als een recidief tijdens de eerste drie follow-up kweeksets in tegenstelling tot de laatste drie kweeksets, bij het in totaal doen van zes kweeksets.

Veel zeevarenden bezoeken de havenstad Rotterdam. Ze zijn een moeilijk te contacteren groep vanwege taal- en culturele barrières en hun korte verblijf in Rotterdam. Vanwege bovenstaande redenen konden de zeevarenden niet opgenomen worden in een case control studie (zoals beschreven in **hoofdstuk 5**), maar bepaalden we de MRSA prevalentie van zeevarenden in het Havenziekenhuis na ziekenhuisopname (**hoofdstuk 4**). We ontdekten een MRSA-prevalentie van 5,8% (7/124) onder zeevarenden. Dit betrof een MRSA prevalentie die 52 keer hoger was dan de normale prevalentie in Nederland (0,11% bij ziekenhuisopname).⁸ Bovendien bleken zeevaarders met wonden of abcessen 40-maal vaker MRSA-positief te zijn dan zeevaarders zonder. Deze bevinding heeft geleid tot het opnemen van zeevarenden als een nieuwe risicogroep voor MRSA dragerschap voor het Havenziekenhuis en het ErasmusMC in Rotterdam.

In **hoofdstuk 5** beschrijven we de prospectieve case control studie waarin risicofactoren voor MUO verwerving/dragerschap zijn onderzocht met als doel om nieuwe risicofactoren voor MRSA dragerschap te vinden, en deze toe te voegen aan de risicocategorieën van de Nederlandse MRSA richtlijn van de (opvolger van de) werkgroep infectiepreventie.

Wij hebben een case control studie uitgevoerd, waarin MUO die gedetecteerd waren tussen 1 september 2011 en 1 september 2013, zijn geïncubeerd. Cases waren alle MUO dragers gerapporteerd aan het RIVM in deze periode, met als controles willekeurig geselecteerde personen uit de samenleving in dezelfde periode. Cases en controles werden per post benaderd en werden gevraagd om een vragenlijst in te vullen met de bekende risicofactoren zoals beschreven in de WIP-richtlijn, om zo de eventuele MKO eruit te filteren die onterecht als MUO geclassificeerd waren. De vragenlijst bevatte daarnaast ook vragen over gezondheid, gedrag, beroep en (sport) activiteiten die mogelijk risicofactoren zouden kunnen zijn voor het oplopen van een MUO stam. Deze vragen waren gekozen op basis van literatuur studie en een eerdere pilot studie (trawling studie).

Een van de uitkomsten van deze case control studie was dat 38% (144/376) van de MUO dragers verkeerd waren geclassificeerd en feitelijk MKO waren. Deze fout geclassificeerde dragers werden daarom uitgesloten van verdere analyses. Middels logistische multivariaat analyse kwamen de volgende significante risicofactoren voor MUO dragerschap naar voren: antibioticagebruik in de laatste twaalf maanden, aOR 8.1 (5.6-11.7), eerder gescreend als contact in een contactonderzoek maar toen niet gedetecteerd als een MRSA-dragers, aOR 4.3 (2.1-8.8), het hebben van tenminste één buitenlandse ouder, aOR 2.4 (1.4-3.9) en het ontvangen van ambulante zorg, aOR 2.3 (1.4-3.7). Deze risicofactoren verklaarden 83% (192/232) van de MUO cases.

We veronderstelden dat een deel van de MUO dragers aanvankelijk als MRSA drager werd gemist, om later alsnog te worden gedetecteerd en vervolgens te worden gecategoriseerd als een MUO. Als dit zo is, dan zou dit betekenen dat sommige MUO dragers niet-geïdentificeerde links naar andere MRSA dragers hebben. Daarom is in **hoofdstuk 6** het moleculair-genetische verband bestudeerd tussen MUO stammen en andere MRSA

stammen (MUO of MKO), samen met enkele epidemiologische gegevens van de dragers wat het mogelijk maakt om MUO dragers te koppelen aan andere MRSA dragers (MUO of MKO).

Hiertoe hebben we MUO dragers uit de case control geïnccludeerd. We hebben vervolgens goed gedefinieerde ziekenhuis- en huishoudclusters geselecteerd en deze vergeleken met willekeurig geselecteerde, goed gedefinieerde regionale en nationale isolaten. Alle isolaten hadden dezelfde genetische achtergrond (ST8) en waren geclusterd met multi-locus sequentie-typering van het kerngenoom (cgMLST). Ons doel was om MUO isolaten te onderscheiden van of te koppelen aan bekende MRSA-clusters (MKO) of andere niet-geclusterde MRSA isolaten (MUO of MKO). In deze studie konden we 28% (15/54) van de MUO isolaten verklaren door ze te koppelen aan bekende MRSA clusters of isolaten via cgMLST en epidemiologie. Bovendien waren we in staat isolaten uit dezelfde regio, maar gedetecteerd door verschillende MML, aan elkaar te koppelen. Hierdoor werden nieuwe regionale clusters aangetoond die voorheen onopgemerkt waren gebleven. Deze isolaten werden eerder als MUO beschouwd en waren voor het insturende MML toendertijd geen deel van een cluster. Ook resulteerde het gebruik van cgMLST in herindeling van oude clusters, die voorheen waren gebaseerd op epidemiologie en *spa*-typering.

Verschillende typeringsmethoden, zoals cgMLST, zullen verschillende uitkomsten genereren en kunnen als zodanig de aanwezigheid en / of de omvang van uitbraken veranderen, en daarmee de hoeveelheid mensen die nog gescreend moet worden. Degenen die niet zijn gescreend op het moment van de uitbraak en die later alsnog worden gedetecteerd, worden gedefinieerd als MUO dragers. CgMLST heeft een hoger onderscheidend vermogen dan *spa*-typering, dus we konden onderscheid maken binnen en tussen t008 MRSA clusters (voorheen geclusterd op basis van *spa*-typering). Verder hebben we met succes onderscheid kunnen maken tussen Nederlandse MRSA t008 clusters en import-MRSA t008 clusters uit Aruba en Taiwan, wat voorheen niet mogelijk was met *spa*-typering.

CONCLUSIES, AANBEVELINGEN EN TOEKOMSTPERSPECTIEVEN

In 2018 rapporteerde het RIVM dat 38% (1.066 / 2.792) van de gemelde MRSA isolaten aan de MRSA-surveillance in 2017 een MRSA van onbekende origine (MUO) was.⁹ Onze bevindingen van de case control studie, tonen aan dat 38% (144/376 teruggezonden vragenlijsten) van de MUO isolaten uit de MRSA surveillance verkeerd geclassificeerde MKO waren. Uitgaande van een stabiel aantal misclassificaties per jaar zou dit betekenen dat, in 2017, 23% (661/2792) van de gemelde MRSA isolaten aan de surveillance daadwerkelijk MUO was. (In absolute aantallen betekent dit 405 "MUO" minder dan oorspronkelijk

gerapporteerd.) Als we hetzelfde berekenen voor 2009, hadden we oorspronkelijk 786 MUO uit 2874 gerapporteerde MRSA, waar na correctie voor misclassificatie nog 17% (487/2874) overblijft. Over een periode van 8 jaar (2009-2017) geeft dat een geschatte toename van het aantal MUO met 35,7%. Ondanks misclassificatie van MUO, blijft er nog steeds een grote groep van MUO over. Het is dus nog steeds belangrijk antwoorden te vinden op de vraag waar ze vandaan komen. In dit proefschrift zijn we op zoek gegaan naar MUO en we hebben gevonden dat MUO geen homogene groep zijn en uit elkaar vallen in verschillende subgroepen, zowel genetisch als epidemiologisch.

MUO CC398

Een belangrijke subgroep van de MUO isolaten zijn de MUO CC398 (352/2312 MRSA CC398; 15% zoals beschreven in **hoofdstuk 1**). Dit zijn MUO isolaten uit het vee-geassocieerde cluster 398, wiens dragers geen directe beroepscontact met vee hadden. (Zoals besproken in **hoofdstuk 2**.) Dit is een belangrijk gegeven, omdat Nederland een land is met een lage MRSA prevalentie, maar met een relatief groot vee-geassocieerd MRSA-reservoir, net als in Denemarken. Ook wordt er van uitgegaan dat de tetracycline resistente vee-geassocieerde MRSA CC398 (LA-MRSA) niet significant van mens tot mens overgaat en dat de transmissie gebaseerd is op blootstelling via (beroeps) contact.⁴ De beperkte van-mens-tot-mens transmissie limiteert gelukkig tot op heden de impact van LA-MRSA-stammen op de gezondheidszorg. Het bestaan van MUO CC398 impliceert echter acquisitie, zonder (direct) contact met vee. Daarom was onze vraagstelling of MUO CC398 mogelijk tot een subgroep van dit genetische cluster behoren, die allen in mensen gevonden wordt. McCarthy et al. toonden aan dat CC398-stammen van mensen in contact met dieren verschilden van CC398-stammen geïsoleerd van mensen zonder contact met dieren qua gehalte van mobiele genetische elementen (MGE).⁷ Wij vonden echter dat de MUO CC398 stammen vergelijkbaar waren met de MKO CC398 stammen en dus niet tot het menselijk cluster behoren (**hoofdstuk 2**). Dit betekent dat aan de mens aangepaste MRSA CC398 waarschijnlijk niet de oorsprong zijn van MUO CC398. Een waarschijnlijker hypothese voor het bestaan van MUO CC398 zou indirecte overdracht kunnen zijn, bijvoorbeeld via de lucht, knaagdieren, of indirect door blootstelling van personen in de gemeenschap die op hun beurt wel waren blootgesteld aan LA-MRSA.¹⁰⁻¹⁴ Verder onderzoek is noodzakelijk om vast te stellen of indirecte overdracht inderdaad een rol speelt in de verspreiding van MUO CC398. Ook bevelen wij aan om gerapporteerde MUO CC398 te analyseren en de geaggregeerde data terug te rapporteren op zowel nationaal niveau als per insturend MML. De aanwezigheid van MGE als $\phi 3$ ($\phi Sa3$) in MUO CC398 zou makkelijk gemonitord kunnen worden, zoals eerder is uitgevoerd door van Rijen et al., die voor MUO CC398 screenden aan de hand van $\phi 3$ en *tetM* waardoor een snelle rubricering tussen CC398 van dierlijke-, of menselijk oorsprong mogelijk wordt.¹⁵

Import-MRSA en zeevarenden

Een deel van de MUO is direct gerelateerd aan (blootstelling aan) hogere MRSA-prevalentie in het buitenland: de zogenaamde import-MRSA. Bijvoorbeeld zeevarenden (**hoofdstuk 4**), het hebben van een buitenlandse ouder (**hoofdstuk 5**) of import-MRSA-clusters via reizigers die vrienden en familieleden bezoeken of via immigratie (Aruba, Taiwan) (**hoofdstuk 6**). Dit zijn allemaal factoren die een deel van de MUO dragers verklaren. Interessant is dat bezoeken aan en reizen naar het buitenland en het bezoeken van een ziekenhuis of gezondheidsinstelling in het buitenland langer dan twee maanden geleden, geen significante risicofactoren waren in de case control studie. (**hoofdstuk 5**). Het blijft de vraag of het arbitraire afkappunt van twee maanden voor een ziekenhuisbezoek in het buitenland niet te strikt en niet te algemeen is, aangezien arbitrair afkappen het duiden van een MRSA als MUO of als MKO mede bepaalt. (**Hoofdstuk 5**)

Ons advies is wel om zeevarenden toe te voegen als risicogroep voor MRSA dragerschap. Gezien de hoge prevalentie van dragerschap onder zeevarenden raden we aan dat alle zeevarenden worden ingedeeld als WIP-categorie 2 en dus gescreend worden op MRSA wanneer zij aanwezig zijn in Nederland, ongeacht of zij wonden of onderliggende ziekte hebben; en dat preventieve isolatie wordt toegepast in afwachting van de testresultaten. Sinds 2010 zijn zeevarenden opgenomen in de triage bij opname van het Erasmus MC (en het voormalige Havenziekenhuis). Over de wereldwijde impact van overdracht van MRSA door zeevarenden is momenteel niets bekend (**hoofdstuk 4**).

Case control risicofactoren: intersectie gezondheidszorg en gemeenschap

De resultaten van de MUO case control geven aan dat een groot deel van de MUO cases gezondheidszorg of ziekte gerelateerd zijn, omdat we risicofactoren hebben gevonden zoals antibioticagebruik en ambulante zorg. We toonden aan dat MUO dragers in een eerdere periode gescreend waren tijdens een contactonderzoek, maar op dat moment niet als MRSA-dragers waren gedetecteerd. Het lijkt erop dat MUO dragers regelmatig contact hebben met de gezondheidszorg, maar niet noodzakelijkerwijs met een ziekenhuis. Hoogstwaarschijnlijk hebben ze hun MRSA tijdens of door het ontvangen van gezondheidszorg verworven, mogelijk buiten het ziekenhuis waar de openbare en institutionele gezondheidszorg elkaar raken. Voorbeelden hiervan zijn ambulante zorg of het gebruik van antibiotica in verpleeghuizen of de huisartsenzorg. (**Hoofdstuk 5**) Het toevoegen van de aangetoonde, meer algemene, risicofactoren aan de risicocategorieën van de Nederlandse MRSA richtlijn van de WIP zal mogelijk het aantal MUO kunnen verminderen. Echter, het zal ook tot hoge kosten van screening leiden en een hogere werklast genereren, zeker als we er voor kiezen om de extra gescreende patiënten ook pre-emptief te isoleren, vanwege de verwachte hoge aantallen die daar dan voor in aanmerking komen. Met andere woorden, het totale aantal mensen dat gescreend moet

worden om één MUO drager te vinden met de nieuwe, algemene risicofactoren zoals het gebruik van ambulante zorg of het gebruik van antibiotica, kan door toevoeging van deze gevonden risicofactoren te hoog worden en daardoor te duur en te arbeidsintensief. Toch verklaarden onze algemene risicofactoren 83% van de MUO cases in de case control. Een andere aanpak middels risico algoritme is daarom gewenst, (vide infra). Voor de overige 17% van de MUO cases werd geen verklaring gevonden.

Voor case control studies is de keuze van de controles moeilijk maar belangrijk. Zoals hierboven vermeld, vonden we algemene risicofactoren die 83% van MUO cases verklaarden. De uitkomst van een case control studie hangt echter in hoge mate af van de keuze van de controle; gematched of niet. Onze studie naar de kenmerken van MUO (**hoofdstuk 1**) en de initiële “trawling” vragenlijst (**hoofdstuk 5**) gaven een zeer diverse groep van dragers weer, een diversiteit die beter gerepresenteerd werd door te kiezen voor een controlegroep vanuit de gemeenschap (“community”). Cases, d.w.z. MUO dragers, waren niet alleen MRSA dragers gerapporteerd door ziekenhuizen, maar ook MRSA dragers gerapporteerd door huisartsen (HA) of langdurige zorgfaciliteiten (LDZF). Indien we de controles zouden matchen op opname of behandeling in het ziekenhuis, of op gedetecteerd zijn bij de huisarts dan wel in de Verpleeg- en verzorgingstehuis (VVT) sector, dan zouden er verschillende controle populaties nodig zijn. Ook hebben we overwogen om controles te matchen op het hebben van een (vermoedelijke) infectie, omdat MUO vaak worden ontdekt als bijkomstigheid wanneer een kweek wordt aangevraagd voor de detectie van een infectie. Dit was echter niet mogelijk omdat het niet zeker was of gerapporteerde gevallen daadwerkelijk een infectie hadden of niet. De registratie van de aanwezigheid van infectie is namelijk niet betrouwbaar. Als het ingediende isolaat van de case niet een isolaat van een infectie locatie was, dan sloot dit geen infectie elders of later uit. Bovendien was onze case control opgezet om onbekende risicofactoren te vinden zonder vooroordelen. Matching zou vooroordelen introduceren en de kans op het vinden van risicofactoren verminderen. Daarom kozen we voor niet-gematchte controles vanuit de bevolking, waardoor vooroordelen zoveel mogelijk werden beperkt en de kans werd gemaximaliseerd om nieuwe risicofactoren binnen de MUO populatie te vinden. Gezien de bekende prevalentie van MRSA in de gemeenschap (tussen 0 en 0,11%⁸) beschouwden we de kans om een MRSA drager als controle in onze studie op te nemen dusdanig laag dat er niet op gescreend hoefde te worden.

Om patiënten te kunnen identificeren met een verhoogd risico op MRSA dragerschap, is een algoritme noodzakelijk dat het a-priori risico voor MRSA dragerschap berekent met behulp van de bestaande en de nieuwe risicofactoren. Helaas zijn een aantal nieuwe risicofactoren te algemeen en/of veel voorkomend om ze als een ja/nee-antwoord in de normale triage te includeren. In de toekomst zal daarom een algoritme ontwikkeld moeten worden waarin risicofactoren worden gewogen in een specifieke populatie, zodat een gewogen risico kan worden berekend op basis van meer dan één risicofactor. De

uitkomst van dit algoritme moet dan leiden tot het instellen van eventuele maatregelen om overdracht van MRSA te voorkomen. Idealiter moet gestreefd worden naar nationale uniformiteit in dit algoritme en de uitvoering daarvan.

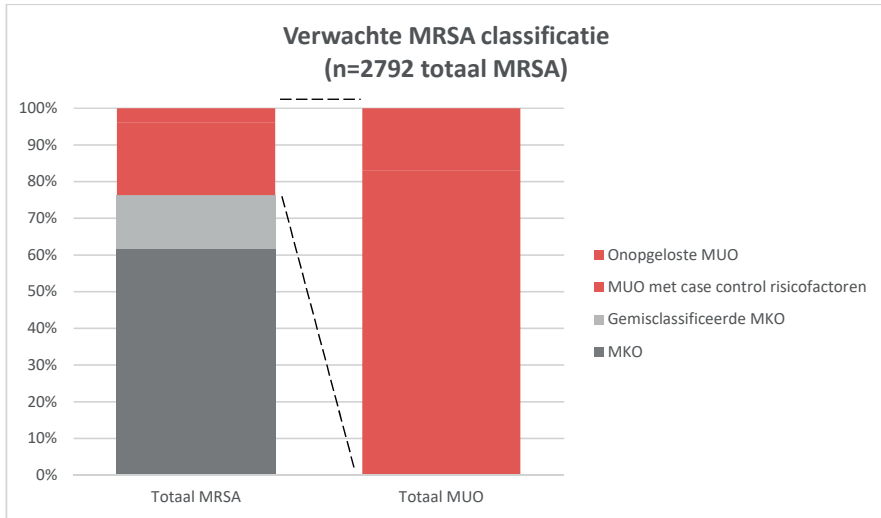
Om de haalbaarheid en volledigheid te verbeteren, zou een interactieve chatbot kunnen worden geprogrammeerd met vragen die door patiënten kunnen worden ingevuld wanneer zij worden opgenomen of behandeld. De ingevoerde antwoorden kunnen in een algoritme worden geladen om het a-priori risico van MRSA dragerschap te berekenen. Chatbot technologie is al mogelijk en wordt gebruikt door bedrijven met veel klanten, zoals KLM.¹⁶

MRSA recidivering na MRSA eradicaatie therapie

MRSA recidieven worden gemist wanneer slechts drie follow-up kweeksets worden gebruikt na MRSA eradicaatie therapie. Tevens zullen deze MRSA recidieven dan later gedetecteerd kunnen worden als MUO. We hebben aangetoond dat MRSA recidieven worden gemist in 54% (35/65 recidieven) bij het gebruik van drie follow-up kweeksets in vergelijking met zes follow-up kweeksets. Op basis van onze resultaten werd de toenmalige WIP-richtlijn gewijzigd op de timing van kweeksets na MRSA eradicaatie therapie (**Hoofdstuk 3**). We bevelen vijf kweeksets aan binnen een jaar na de eradicaatie therapie. In de zes maanden na de eradicaatie therapie, raden we aan om behandelde dragers die het risico lopen op een vroeg recidief regelmatig te kweken. Personen met een verhoogde kans op een vroeg recidief, zijn de neus en keel dragers (OR 25.5 (1.6-419.1)) of degenen die intravasculaire lijnen hebben (OR 13.6 (1.2-156.2)). Personen die laat recidiveren, kunnen hun vervolgekweken met meer tijd ertussen afnemen en zouden één jaar na hun eradicaatie therapie hun laatste controle kweek moeten krijgen. Personen met een vroeg recidief, wil je sneller vangen en recidiveren binnen een half jaar. Deze personen zouden dan niet tot een jaar na hun eradicaatie therapie hoeven te wachten op de laatste controle kweek. Deze aanbeveling is een balans tussen de noodzaak van snelle detectie van een MRSA recidief, de belasting van de patiënt en het verlagen van het aantal gemiste MRSA-recidieven na succesvolle MRSA eradicaatie therapie.

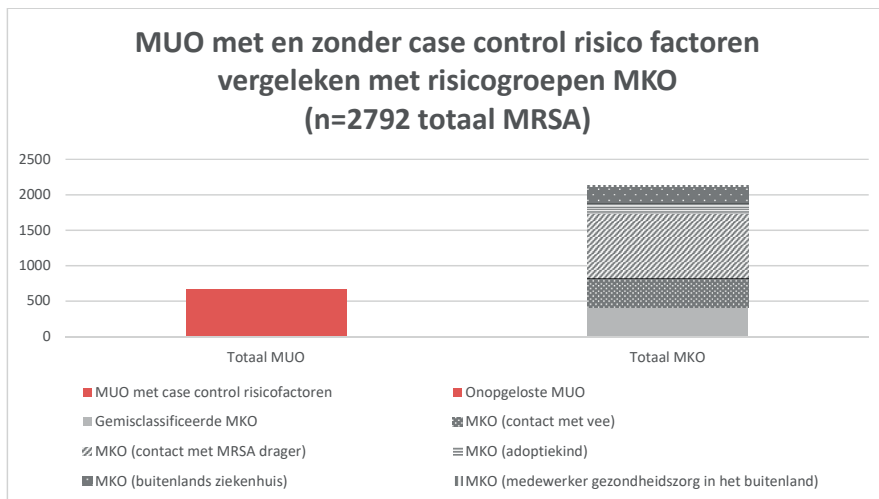
Misclassificatie van MKO als MUO

We kwamen een groot aantal misgeclassificeerde MKO isolaten van dragers tegen die in de nationale MRSA database als MUO geregistreerd stonden. Analyse van de case control studie toonde aan dat 38% van alle gerapporteerde MUO isolaten in de MRSA surveillance database in feite een MKO was. Misclassificatie kan worden verklaard door het te vroeg invullen van bijbehorende epidemiologische gegevens aan het RIVM, die tezamen met de MRSA stam door de MML aan het RIVM worden opgestuurd. Te vroeg aanleveren van gegevens, met name voordat de typering bekend is, geeft onvolledige informatie (**hoofdstuk 5**). Het is namelijk niet altijd mogelijk om de bron vast te stellen



Figuur 1 – Nederlandse MRSA en MUO, relatieve bijdragen

Data voor MUO werden gegenereerd met behulp van resultaten van de MUO case control studie en geëxtrapoleerd naar de Nethmap 2018 MRSA data (n = 2792). Data voor MKO werden gegenereerd door het gebruik van MRSA surveillance data van 2008-2011 en door het extrapoleren van het gemiddelde percentage naar de gegeven getallen in de Nethmap 2018 data. De definitie van gemisclassificeerd: MRSA isolaten aangegeven als MUO door de MML's in de vragenlijst verzonden naar het RIVM maar gedefinieerd in onze case control studie als MKO.



Figuur 2 – MUO vergeleken met MKO in absolute aantallen

Data voor MUO werden gegenereerd met behulp van resultaten van de MUO case control studie en geëxtrapoleerd naar de Nethmap 2018 MRSA data (n = 2792). Data voor MKO werden gegenereerd door het gebruik van MRSA surveillance data van 2008-2011 en door het extrapoleren van het gemiddelde percentage naar de gegeven getallen in de Nethmap 2018 data. De definitie van gemisclassificeerd: MRSA isolaten aangegeven als MUO door de MML's in de vragenlijst verzonden naar het RIVM, maar gedefinieerd in onze case control studie als MKO.

voordat het typeringsresultaat beschikbaar is. Typeringsresultaten zijn er voor om bronnen en transmissieroutes te verklaren. Wanneer de bronnen vanuit de zorg komen, kan de MRSA drager worden gedefinieerd als een MKO. De oplossing voor dit probleem is een tweestapsprocedure: eerst wordt de stam verzonden en vervolgens, na het terugkrijgen en analyseren van de typeringsresultaten, wordt de MML gevraagd voor de uiteindelijke epidemiologische beslissing of er sprake is van een MKO of een MUO. Deze beslissing zal afhangen van de (veronderstelde) bronnen en risicofactoren van de drager. Idealiter worden de typeringsresultaten binnen de kortste doorlooptijd teruggestuurd naar de medische professionals om contact onderzoek inspanningen te ondersteunen en te helpen met het definiëren van MRSA-bronnen. Dit laatste moet vervolgens terug gerapporteerd worden aan de MRSA surveillance, waardoor de betrouwbaarheid van de epidemiologische gegevens verder wordt verbeterd.

Misclassificatie is te wijten aan de kwaliteit van de epidemiologische gegevens. Deze kwaliteit is gebaseerd op de tijd, moeite en mogelijkheid om de gegevens te verkrijgen. Momenteel is er geen standaardprocedure bij het contacteren en bevragen van MRSA dragers, voor het uitvoeren van het contact onderzoek en ook niet wie dat dan zou moeten doen. De inspanning die geleverd wordt, zal dus per persoon verschillen, en daarmee de kwaliteit. Een procedure voor ondervraging en voor het contact opnemen met MRSA dragers is daarom aan te bevelen. Er kan namelijk ook sprake zijn van misclassificatie door een te beperkt contact onderzoek uit te voeren bij MRSA uitbraken (**hoofdstuk 5 en 6**). Een te klein contact onderzoek mist MRSA dragers (en dus MKO) welke later ter plaatse of elders als MUO kunnen worden gedetecteerd. Dit zou de gevonden risicofactor in de case control studie kunnen verklaren: eerder in het verleden gescreend voor MRSA-dragerschap, maar op dat moment MRSA negatief bevonden.

Onverklaarde MUO en de noodzaak tot samenwerking en typering

Het deel van de MUO cases dat niet kon worden verklaard was 17%. Met de Nethmap 2018 data zou dit betekenen dat van de 661 gerapporteerde MUO isolaten in 2017 (23% van de totale gemelde MRSA voor de surveillance), 17% (112/661) zonder verklaring zou blijven. Dat zou 4% (112/2792) van de totale MRSA zijn die in 2017 aan de MRSA-surveillance werd gerapporteerd. (Figuur 1) Deze resterende groep bestaat uit verschillende MUO cases waarbij we in onze studie geen risicofactoren konden identificeren. Een deel van deze MUO cases kan wellicht nog worden opgehelderd als genoom data van MRSA isolaten tussen zorginstellingen of binnen een ZorgRegio worden gecombineerd, al dan niet op nationaal niveau. We hebben aangetoond dat twee MML's in de regio Rotterdam onafhankelijk van elkaar een MUO ontdekten, zonder te weten dat deze twee genetisch aan elkaar verwant waren, door cgMLST-resultaten aan elkaar te koppelen (**Hoofdstuk 6**). We laten in **hoofdstuk 6** ook zien dat we onderscheid konden maken tussen klonale t008 MRSA clusters door gebruik te maken van cgMLST. Het toepassen van cgMLST

data om MML te helpen bij het traceren van contactpersonen zou van cruciaal belang kunnen zijn om de laatste 17% van MUO in Nederland op te helderen.

Bij voorkeur worden deze gegevens ook gedeeld op het niveau van het regionale netwerk van zorginstellingen om intraregionale (uitbraak) clusters te detecteren (zoals beschreven in **hoofdstuk 6**). Het huidige antibioticaresistentiezorgnetwerk of ZorgRegio ABR kan deze taak op zich nemen en een manier te vinden om gegevens over MRSA stammen, typeringen en dragers te delen. Idealiter zouden zorginstellingen binnen de zorgregio geïnformeerd moeten worden over MRSA dragers in de regio. Binnen de ZorgRegio's kunnen zorginstellingen gevraagd worden afspraken te maken over het delen van deze informatie en het gelijktrekken van beleid, rekening houdend met de privacywetgeving. Het delen van informatie over MRSA dragers en MRSA stammen tussen instituten, met name als de patiënt niet direct wordt overgeplaatst, is zeer wenselijk vanuit het oogpunt van infectiepreventie, maar is mogelijk op dit moment nog een brug te ver.

Kort samengevat doen wij de volgende aanbevelingen: het doen van verdere studies naar MUO CC398, het monitoren van MUO CC398 in de surveillance en de terugkoppeling daarvan op nationaal en MML niveau, het toevoegen van zeevarenden als MRSA risicogroep aan de geldende richtlijn, alsook indelen als WIP-categorie 2, het maken van een risico algoritme, waarin een gewogen a-priori risico wordt berekend op basis van meerdere risicofactoren, het doen van vijf follow-up kweeksets waarvan vier in de eerste twee maanden (de vierde op 2 maanden) na MRSA eradication therapie en de laatste follow-up kweekset na een half jaar of een jaar, afhankelijk van de aanwezigheid van risicofactoren of het zijn van een medewerker in de gezondheidszorg. Andere aanbevelingen zijn het reduceren van de misclassificatie door intensievere samenwerking tussen RIVM waar getypeerd wordt en de MML die de epidemiologische gegevens aanleveren, het delen van minstens de typeringsdata binnen de ZorgRegio en zo mogelijk ook supra-regionaal, zodat arbitraire grenzen tussen adherentiegebieden van MML niet langer het vinden van clusters in de weg staat, en het vervolgen van de aantallen MUO aangezien bij 17% van de MUO vooralsnog geen risicofactor dan wel verklaring gevonden is. Blijvende controle op MUO is essentieel om de prevalentie van MRSA in ons land laag te houden!

REFERENTIES

1. Dutch Workinggroup of Infectionprevention [Werkgroep Infectiepreventie] (WIP). MRSA in hospitals: RIVM; 2012 [updated December 2012. Available from: <http://www.rivm.nl/dsresource?objectid=3f054354-ff4a-43ef-91f9-7c6f0417be95&type=org&disposition=inline>.
2. Klein S, Menz MD, Zanger P, Heeg K, Nurjadi D. Increase in the prevalence of Pantone-Valentine leukocidin and clonal shift in community-onset methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* causing skin and soft-tissue infections in the Rhine-Neckar Region, Germany, 2012-2016. *Int J Antimicrob Agents*. 2018.
3. Wassenberg MW, Bootsma MC, Troelstra A, Kluytmans JA, Bonten MJ. Transmissibility of livestock-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (ST398) in Dutch hospitals. *Clin Microbiol Infect*. 2011;17(2):316-9.
4. Bootsma MC, Wassenberg MW, Trapman P, Bonten MJ. The nosocomial transmission rate of animal-associated ST398 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J R Soc Interface*. 2011;8(57):578-84.
5. Verkade E, Bosch T, Hendriks Y, Kluytmans J. Outbreak of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ST398 in a Dutch nursing home. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2012;33(6):624-6.
6. Bosch T, Witteveen S, Haenen A, Landman F, Schouls LM. Next-Generation Sequencing Confirms Presumed Nosocomial Transmission of Livestock-Associated Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in the Netherlands. *Appl Environ Microbiol*. 2016;82(14):4081-9.
7. McCarthy AJ, van Wamel W, Vandendriessche S, Larsen J, Denis O, Garcia-Graells C, et al. *Staphylococcus aureus* CC398 clade associated with human-to-human transmission. *Appl Environ Microbiol*. 2012;78(24):8845-8.
8. Bode LG, Wertheim HF, Kluytmans JA, Bogaers-Hofman D, Vandenbroucke-Grauls CM, Roosendaal R, et al. Sustained low prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* upon admission to hospital in The Netherlands. *J Hosp Infect*. 2011;79(3):198-201.
9. RIVM, SWAB. Nethmap 2018 - Consumption of antimicrobial agents and antimicrobial resistance among medically important bacteria in the Netherlands in 2017. RIVM: RIVM, 2018.
10. Anker JCH, Koch A, Ethelberg S, Molbak K, Larsen J, Jepsen MR. Distance to pig farms as risk factor for community-onset livestock-associated MRSA CC398 infection in persons without known contact to pig farms-A nationwide study. *Zoonoses Public Health*. 2018;65(3):352-60.
11. Himsworth CG, Miller RR, Montoya V, Hoang L, Romney MG, Al-Rawahi GN, et al. Carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* by wild urban Norway rats (*Rattus norvegicus*). *PLoS One*. 2014;9(2):e87983.
12. Schulz J, Frieze A, Klees S, Tenhagen BA, Fetsch A, Rosler U, et al. Longitudinal study of the contamination of air and of soil surfaces in the vicinity of pig barns by livestock-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Appl Environ Microbiol*. 2012;78(16):5666-71.
13. Uhlemann AC, Knox J, Miller M, Hafer C, Vasquez G, Ryan M, et al. The environment as an unrecognized reservoir for community-associated methicillin resistant *Staphylococcus aureus* USA300: a case-control study. *PLoS One*. 2011;6(7):e22407.
14. Zomer TP, Wielders CC, Veenman C, Hengeveld P, van der Hoek W, de Greeff SC, et al. MRSA in persons not living or working on a farm in a livestock-dense area: prevalence and risk factors. *J Antimicrob Chemother*. 2017;72(3):893-9.

15. van Rijen MM, Bosch T, Verkade EJ, Schouls L, Kluytmans JA, Group CAMS. Livestock-associated MRSA carriage in patients without direct contact with livestock. PLoS One. 2014; 9(6):e100294.
16. KLM. Maak kennis met BB (oftwel Blue Bot): KLM; 2019 [updated 2019. Available from: <https://bb.klm.com/nl>.