

Artikel

MRSA-dragerschap in gezinnen van MRSA-patiënten

W.J.M. Niessen, G.D. Mithoe, A.V.M. Möller, J. Broer, J. van der Have, A. Ott

Doel: Bepalen van kolonisatie met meticillineresistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) in gezinnen van bekende MRSA-dragers, en het beloop daarvan in de tijd.

Opzet: Descriptief, prospectief.

Methode: Geïnccludeerd werden bij 2 laboratoria de bij de GGD's van Groningen, Friesland en Drenthe gemelde nieuw-gediagnosticeerde MRSA-dragers en hun huisgenoten. Bij het begin en na 3-4 maanden en 6-12 maanden werden deze personen onderzocht op MRSA-kolonisatie. Er werd geen advies gegeven over medische interventies. Relevante behandelingen door de huisarts werden wel geregistreerd.

Resultaten: 19 indexpatiënten en hun gezin werden geïnccludeerd. Van de 44 gezinscontacten bleek 41% op enig moment gekoloniseerd met MRSA. Het percentage gekoloniseerde gezinsleden daalde gedurende de onderzoeksperiode weinig: van 32% naar 27%, ook al was aan het eind van de studie nog slechts een derde van de indexpatiënten MRSA-positief. Persisterende kolonisatie van indexpatiënten kwam meer voor indien gezinsleden gekoloniseerd waren.

Conclusie: Bij MRSA-positieve patiënten bleek een groot en wisselend deel van de gezinscontacten in de loop van de tijd ook en soms langdurig gekoloniseerd.

Infecties veroorzaakt door meticillineresistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) zijn niet behandelbaar met bètalactam-antibiotica. MRSA-stammen zijn vaak ook resistent voor andere antibiotica, waardoor infecties moeilijk behandelbaar zijn. Vooral overdracht in ziekenhuizen is gevreesd omdat bij verzwakte patiënten MRSA-infecties ernstig kunnen verlopen.

In Nederland en de Scandinavische landen is de prevalentie van MRSA laag vergeleken met elders in Europa.⁽¹⁻³⁾ Een restrictief antibioticabeleid en het 'search and destroy'-beleid worden als belangrijkste oorzaken beschouwd voor de lage prevalentie van MRSA in Nederland. ^(4,5) Om ziekenhuisinfecties met MRSA te voorkomen, wordt er actief gescreend op deze bacteriën bij potentiële bronnen zoals patiënten of personeelsleden die in een buitenlands ziekenhuis waren opgenomen of werkten. ⁽⁶⁾ De laatste jaren is het risico op MRSA-besmetting toegenomen. ⁽⁷⁾ Was in het verleden vooral het ziekenhuis de bron (*hospital acquired MRSA*), nu circuleren diverse stammen ook daarbuiten (*community acquired MRSA*). Een derde recente MRSA-variant is die welke voorkomt bij veehouders, dierenartsen en slachthuispersoneel (*livestock associated MRSA (LA-MRSA)*).⁽⁸⁾

Een aantal persoons- en situatiegebonden factoren vergroten de kans op MRSA-dragerschap. Risicofactoren zijn huidziekten en wonden en het gebruik van invasieve hulpmiddelen zoals een katheter, maar ook contact met een MRSA-drager. ⁽⁶⁾ Ook binnen gezinnen vindt overdracht van MRSA plaats. ⁽⁹⁻¹¹⁾ Hierop van invloed zijn vooral de duur van de MRSA-blootstelling, de leeftijd en het bestaan van huidaandoeningen. ⁽⁹⁾ MRSA-dragerschap kan na verloop van tijd spontaan verdwijnen of persisteren. ^(12,13) Hoewel LA-MRSA veel voorkomt bij personen in contact met vee, komt overdracht van mens-op-mens ervan relatief weinig voor en verdwijnt de kolonisatie snel als er geen contact met het vee meer is, waarschijnlijk omdat deze MRSA-bacterie minder goed is aangepast aan het humane milieu. ⁽⁸⁾

Over de transmissie van MRSA binnen gezinnen is weinig bekend. Daarom onderzochten wij MRSA-dragerschap bij huisgenoten van MRSA-positieve personen. Deelvragen van het onderzoek waren: hoeveel gezinsleden zijn MRSA-positief en hoe verandert dit aantal spontaan en onder invloed van eradication-behandelingen?

Patiënten en methode

De onderzoekspopulatie bestond uit bij de GGD'en van Groningen, Friesland en Drenthe voor het onderzoek aangemelde MRSA-gekoloniseerde personen en hun gezinsleden. De twee deelnemende laboratoria meldden alle personen bij wie MRSA nieuw gedetecteerd was (indexpatiënten) bij de GGD. Voorwaarde voor inclusie was dat betrokkenen in gezinsverband leefden. Veegerelateerde MRSA werd uitgesloten vanwege de verondersteld geringe kans op humane overdracht van deze bacterie. (8)

Bij indexpatiënt en gezinsleden werden neus- en keelkweken ingezet voor MRSA-diagnostiek. Een perineumkweek werd binnen het onderzoek niet ingezet, vanwege de verwachte geringe meeropbrengst, en om logistieke redenen. (14) Indien door de behandelende huisartsen perineumkweken waren ingezet werden deze wel in de analyses meegenomen. Bij huidafwijkingen werd ook daarvan een kweek ingezet. Deze kweken werden op twee follow-upmomenten herhaald. De eerste follow-up was na 3-4 maanden en de tweede 6-12 maanden na het uitgangsonderzoek. Neus- en keelkweek werden gepooled in selectief vloeibaar

ophopingsmedium ingezet. (14) Bij elke eerste positieve kweek verdacht voor MRSA volgde confirmatie door detectie van het mecA-gen met PCR en werd er een volledig antibiogram bepaald. Alle eerste MRSA-isolaten werden naar het RIVM opgestuurd voor zogenaamde spa-typering (<https://mrsa.rivm.nl>) (zie kader).

Conform de afspraak met huisartsen en het laboratorium werden uitslagen van onderzoekskweken niet doorgestuurd naar de behandelend arts en hielden de onderzoekers zich afzijdig van eventuele behandeling. Therapeutische interventies, eradicatie-pogingen en kweken door behandelend artsen werden wel geregistreerd.

Resultaten

Tabel 1 toont de leeftijd van de indexpatiënten, hun spa-type, type panton-valentineleukocidine (PVL; zie uitlegkader), de locatie waar de MRSA werd gevonden en het aantal huisgenoten. Daarnaast is het aantal MRSA-positieve personen in het gezin weergegeven op het uitgangsmoment en bij eerste en tweede follow-up.

Tabel 1 Kenmerken van indexpatiënten besmet door meticillineresistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) en van gezinsleden

indexpatiënt				aantal gezinsleden gescreend (exclusief indexpatiënt) (n = 44)	uitgangskweek positief (n = 19)		kweek positief bij follow-up na				
leeftijd (in jaren) (n = 19)	spa-type*	PVL†	locatie/reden voor onderzoek		index (n = 19)	gezin‡ (n = 12/241)	3-4 maanden		6-12 maanden		
							index (n = 7)	gezin‡ (n = 12/241)	index (n = 6/18)	gezin‡ (n = 11/241)	
♂; 80	t008	pos	huid	1	1	0	0	0	0	1	0
♂; 59	t008	pos	huid	1	1	1	0	0	0	0	0
♂; 57	t127	neg	huid	1	1	0	0	0	0	0	0
♂; 56	t005	pos	huid	1	1	1	1	1	1	0	1
♂; 54	t005	pos	huid	2	1	0	0	0	0	0	0
♂; 41	t005	pos	huid	3	1	3	0	2	1	3	3
♀; 40	t005	pos	huid	1	1	1	1	1	1	1	1
♀; 21	t005	pos	huid	4	1	nv	1	0	1	1	1
♀; 66	t657	pos	buikabces	3	1	nv	0	0	0	0	0
♂; 66	t1457	neg	bronchusspoesel	1	1	0	0	0	0	0	0
♀; 42	t002	neg	urine	3	1	0/1	0	0/2	0	0	0
♂; 33	t019	pos	oog	3	1	0	0	0	0	nv	nv
♀; 5	t1239	neg	oog	3	1	2	0	2	0	0	1
♀; 4	t2771	neg	oog	3	1	1	1	3	0	0	1
♀; 52	t065	neg	oor	1	1	0	0	1	0	0	0
♂; 1	t4016§	neg	screening adoptiekind	3	1	1/2	1	0	1	1	2§
♂; 1	t2883	neg	screening adoptiekind	2	1	0	1	nv	1	1	0
♂; 0,7	t437	pos	screening adoptiekind	2	1	2	1	2	0	0	1
♀; 18	t040	neg	screening stagiaire verzorgingshuis	6	1	0	0	0	0	0	0

nv = niet verricht.

* Type van het bacteriële spa-gen dat codeert voor het *Staphylococcus*-proteïne A.

† PVL = panton-valentineleukocidine.

‡ Alleen als niet alle gezinsleden werden bemonsterd, wordt een breuk weergegevens, met als teller het aantal MRSA-positieve personen, als noemer het aantal bemonsterde personen.

§ In dit gezin bleek een ander adoptiekind MRSA-drager met spa-type t437.

In totaal werden 19 indexpatiënten geïncludeerd. Bij inclusie waren 12 van de 38 geteste huisgenoten MRSA-positief (32%). Bij eerste follow-up waren nog 7 indexen (38%) en 12 contacten (29%) positief, en bij tweede follow-up 6 indexen (33%) en 11 contacten (27%). In totaal waren op enig moment 18 van de 44 huisgenoten MRSA-positief (41%). In 9 gezinnen werden op geen van de meetmomenten besmette gezinsleden aangetoond. In 6 gezinnen was sprake van blijvende kolonisatie (tijdens alle 3 onderzoeksmomenten) van één of meer gezinsleden. 5 van de 6 indexpatiënten met in alle 3 controle-episodes MRSA-positieve huisgenoten bleven ook zelf positief bij één of beide follow-upkweken. In gezinnen zonder gekoloniseerde gezinsleden bleven niet meer dan 2 van de 9 indexpatiënten MRSA-positief. De MRSA-isolaten van de indexpatiënten en de positieve huisgenoten hadden steeds identieke spa-types en PVL-status, op één na (zie tabel 1).

Bij 46 van de MRSA-screeningsonderzoeken werd naast de gebruikelijke neus- en keel- ook een perineumkweek afgenomen; bij 2 was alleen deze laatste positief.

Gezinsleden van adoptiekinderen leken relatief vaak positief: 44% versus 26% in de overige gezinnen.

In hoeverre medisch werd ingegrepen bij de indexpatiënt met het doel de MRSA-kolonisatie te bestrijden, staat in tabel 2. Na behandeling van de indexpatiënt met antibiotica, al dan niet gecombineerd met mupirocine en chloorhexidine, was 75% MRSA-vrij (bij eerste follow-up); 3 van de 7 onbehandelde indexpatiënten (43%) werden MRSA-negatief.

In 3 gezinnen werden ook de gezinsleden behandeld. Alleen een gezin waarvan alle leden ook met antibiotica werden behandeld, bleef daarna MRSA-vrij (resultaten niet apart getoond).

Tabel 2 Behandeling van indexpatiënten bij wie besmetting met meticillineresistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) was vastgesteld, en het beloop van de besmetting bij de indexpatiënt en bij de onbehandelde gezinsleden

eradicator/antibiotische behandeling van de indexpatiënt	kweek MRSA-positief*		
	bij uitgang	na 3-4 maanden	na 6-12 maanden
geen behandeling			
index (n = 3)	3	2	2
gezinsleden (n = 5)	2/4	1	3
mupirocine en chloorhexidine			
index (n = 4)†	4	2	2
gezinsleden (n = 14)	1	3	2
antibioticum			
index (n = 7)	7	1	0/6
gezinsleden (n = 14)	3/12	4/13	2/11
mupirocine en antibioticum			
index (n = 1)	1	0	1
gezinsleden (n = 3)	3	2	3
mupirocine en chloorhexidine en antibioticum			
index (n = 4)	4	2	1/4
gezinsleden (n = 8)	3/5	2/6	1

* De noemer geeft het aantal bemonsterde personen aan in geval dat afwijkt van het totaal aantal gezinsleden.

† De behandeling met mupirocine en chloorhexidine werd bij één indexpatiënt pas na de 1e follow-upkweek uitgevoerd.

Uitleg

Spa-typering MRSA kan men typeren door zogenoemde 'single locus DNA-sequencing' uit te voeren gericht op de repeatregio van het *Staphylococcus*-proteïne A-gen (spa).

Panton-valentine-leukocidine (PVL) PVL is een exotoxine van *Staphylococcus aureus* dat de bacterie invasiever maakt.

Leerpunten

Kolonisatie met MRSA komt in Nederland beperkt voor onder de algemene bevolking.

Dragerschap onder gezinscontacten van MRSA-patiënten komt frequent voor en vormt een risico voor introductie in het ziekenhuis.

MRSA-kolonisatie onder gezinsleden komt frequenter voor dan bekend. In dit onderzoek was 41% gekoloniseerd.

Kolonisatie is veelal langdurig. In dit onderzoek was na een periode van 6-12 maanden 33% van de indexpatiënten en 27% van de gezinsleden gekoloniseerd.

Beschouwing

Een belangrijke beperking van deze observationele studie was de beperkte omvang ervan. Voor analyses in subgroepen en een hardere fundering van de conclusies was een groot en langdurig onderzoek nodig geweest.

Een aanzienlijk deel van de gezinscontacten in dit onderzoek bleek MRSA-dragers: 41% op enig moment gedurende het onderzoek. In eerder onderzoek varieerde dit percentage bij gezinscontacten van 14-35%. (8-10) Waarschijnlijk leidt eenmalige screening van gezinscontacten tot onderschatting van het aantal besmettingen doordat gezinsleden die tijdens eerste screening MRSA-negatief zijn op een later moment wel besmet kunnen zijn.

De intermitterende kolonisatie van gezinscontacten in dit onderzoek kan op 2 oorzaken berusten: foutnegatieve kweek en/of herbesmetting door andere gezinsleden. Dit laatste lijkt waarschijnlijker. (6) Maar het is niet uitgesloten dat we kolonisatie onder contacten misten doordat het onderzoek zich meestal beperkte tot een neus- en keelkweek zonder perineumuitstrijk. In dit onderzoek bleek in 4% (2/46) alleen de perineumkweek MRSA-positief.

Aan het eind van de onderzoeksperiode was het percentage gekoloniseerde indexpatiënten gedaald van 100% naar 33%. Onder gezinscontacten daalde de kolonisatiegraad slechts van 32% naar 27%. Ons onderzoek bevestigde daarmee eerdere observaties dat spontaan verdwijnen van MRSA-kolonisatie

voorkomt, maar laat ook zien dat dit bij asymptomatische gezinscontacten vaak niet het geval is. Indexpatiënten die positief bleven, hadden vaak gekoloniseerde gezinsleden. Het is daarom volgens ons een vereiste om, alvorens een eradicatiebehandeling te beginnen, te onderzoeken of gezinscontacten ook MRSA-positief zijn, en deze zo nodig in de behandeling mee te nemen. Het screenen van en het meebehandelen van positieve huisgenoten wordt ook geadviseerd in de MRSA-eradicatierichtlijn van de Stichting Werkgroep Antibioticabeleid, echter pas nadat een eradicatiebehandeling van de indexpatiënt is mislukt. (15)

De eerder genoemde richtlijn schrijft voor een behandeling niet eerder als succesvol te beschouwen dan na 3 achtereenvolgende negatieve controlekwaken. (6) Daarna zou de patiënt verhoogd risico houden op recidief totdat controlekwaken 1 jaar lang negatief zijn gebleven. Volgens een recente publicatie is de kans op een recidief pas voldoende uitgesloten na 5 negatieve kweeksets. (16) Wij denken dat MRSA-kolonisatie bij huisgenoten van de patiënt een goede verklaring kan zijn voor late recidieven.

Intensieve, lichamelijke contacten tussen en met kleine kinderen in de gezinnen van MRSA-positieve adoptiekinderen, leiden mogelijk tot meer gekoloniseerde huisgenoten dan bij andere indexpatiënten.

Omdat onze studie naar dragerschap de situatie buiten het ziekenhuis betrof, verwachtten wij dat de kolonisatie dikwijls onbehandeld zou blijven. Maar onderzoek naar het spontane beloop van MRSA-kolonisatie in gezinnen blijkt nauwelijks mogelijk doordat dikwijls toch medicamenteus wordt ingegrepen. Er werd, zoals gezegd, door de onderzoekers alleen geregistreerd, behandelingen werden geheel aan huisarts of specialist overgelaten.

Conclusie

Langdurig dragerschap met MRSA blijkt in gezinnen van MRSA-patiënten veel voor te komen en de bacteriën zijn hierbij wisselend aan- en afwezig. Nader onderzoek naar de kosten en baten en naar de meest adequate omgang met MRSA in gezinnen is noodzakelijk. Vooralsnog adviseert de betreffende LCI-richtlijn geen actieve opsporing van MRSA-dragers in de gemeenschap. (17)

Dr. Jan van Zeil, arts-microbioloog van Izore, Centrum voor Infectieziektenbestrijding Friesland, gaf commentaar op het manuscript.

Dit artikel werd eerder gepubliceerd in het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde: Ned Tijdschr Geneeskd. 2010;154:A2276

Auteurs

W.J.M. Niessen (1), G.D. Mithoe (2), A.V.M. Möller (2), J. Broer (1), J. van der Have (1,3) en A. Ott (2)

1. GGD Groningen
2. Laboratorium voor Infectieziekten, Groningen
3. Clb-RIVM, Bilthoven

Correspondentie:

W.J.M. Niessen | wim.niessen@hvd.groningen.nl.

Literatuur

1. Antimicrobial resistance surveillance in Europe. Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). 2009. http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/1011_SUR_annual_EARS_Net_2009.pdf
2. Tiemersma EW, Bronzwaer SL, Lyytikäinen O, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Europe, 1999-2002. *Emerg Infect Dis*. 2004;10:1627-34. Medline.
3. Wertheim HF, Vos MC, Ott A, et al. Mupirocin prophylaxis against nosocomial *Staphylococcus aureus* infections in nonsurgical patients: a randomized study. *Ann Intern Med*. 2004;140:419-25 Medline.
4. Boyce JM. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Detection, epidemiology, and control measures. *Infect Dis Clin North Am*. 1989;3:901-13 Medline.
5. Vos MC, Behrendt MD, Melles DC, Mollema FPN, Groot W de, Parlevliet RN. 5 years of experience implementing a methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* search and destroy policy at the largest University Medical Center in the Netherlands. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2009;30:977-84 Medline.
6. Stichting Werkgroep Infectie Preventie (WIP). Ziekenhuizen. MRSA, ziekenhuis. Den Haag: WIP; 2008. http://www.wip.nl/free_content/Richtlijnen/MRSA%20ziekenhuis080310.pdf
7. Stam-Bolink EM, Mithoe D, Baas WH, Arends JP, Möller AV. Spread of a methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ST80 strain in the community of the northern Netherlands. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2007;26:723-7 Medline. doi:10.1007/s10096-007-0352-y
8. Wagenaar JA, Giessen AW van de. Veegerelateerde MRSA: epidemiologie in dierlijke productieketens, transmissie naar de mens en karakterisatie van de kloon. Bilthoven: RIVM; 2009.
9. Mollema FP, Richardus JH, Behrendt M, Vaessen N, Lodder W, Hendriks W, et al. Transmission of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* to household contacts. *J Clin Microbiol*. 2010;48:202-7 Medline.
10. Johansson PJ, Gustavson EB, Ringberg H. High prevalence of MRSA in household contacts. *Scand J Infect Dis*. 2007;39:764-768 Medline. doi:10.1080/00365540701302501
11. Calfee DP, Durbin LJ, Germanson TP, Toney DM, Smith EB, Farr BM. Spread of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) among household contact of individuals with nosocomially acquired MRSA. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2003;24:422-6 Medline.

12. Harbarth S, Liassine N, Dharan S, Herrault P, Auckenthaler R, Pittet D. Risk factors for persistent carriage of methicilline *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis*. 2000;31:1380-5. doi:10.1086/317484 Medline.
13. Mody L, Kauffman CA, McNeil SA, Galecki AT, Bradley SF. Mupirocin-based decolonization of *Staphylococcus aureus* carriers in residents of 2 long-term care facilities: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis* 2003;37:1467-74 Medline.
14. Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie (NVMM). Richtlijn detectie van meticillineresistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) in Nederland. Utrecht: NVMM; 2002. <http://www.nvmm.nl/printpdf/richtlijnen/richtlijn-detectie-van-meticillineresistente-staphylococcus-aureus-nederland>
15. Optimaliseren van het antibioticabeleid in Nederland XII. SWAB richtlijn Behandeling MRSA dragers. Amsterdam: Stichting Werkgroep Antibioticabeleid (SWAB); 2007. [http://www.swab.nl/swab/cms3.nsf/uploads/01917479E63C5D3BC125759400415638/\\$FILE/SWAB%20MRSA%202703-FINAL.pdf](http://www.swab.nl/swab/cms3.nsf/uploads/01917479E63C5D3BC125759400415638/$FILE/SWAB%20MRSA%202703-FINAL.pdf)
16. Mollema FPN, Severin JA, Nouwen JL, Ott A, Verbrugh HA, Vos MC. Successful treatment for carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and importance of follow-up. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54:4020-5.
17. Werkgroep MRSA in de Openbare Gezondheidszorg. *Staphylococcus aureus*-infecties, inclusief MRSA. Bilthoven: Landelijke Coördinatie Infectieziektebestrijding; 2009. http://www.rivm.nl/cib/infectieziekten-A-Z/infectieziekten/Staphylococcus_aureus-infecties/index.jsp#index_9