

Opsporen en vervolgen van dragerschap met vancomycine-resistente enterokokken (VRE)

Testbeleid en opvallende bevindingen tijdens een grote uitbraak

Liesbeth Martens, Monica de Leeuw, Tobias Engel, Marrigje Nabuurs-Franssen, Andreas Voss

Samenvatting

Er bestaan verschillende documenten en richtlijnen die handvaten bieden bij het vaststellen van het testbeleid tijdens een VRE-uitbraak in het ziekenhuis. Deze documenten zijn echter niet op ieder punt eensgezind. Dit artikel beschrijft het testbeleid tijdens een grote VRE-uitbraak, waarbij na analyse van de testuitslagen enkele opvallende leerpunten naar voren kwamen. De toegevoegde waarde van het afnemen van screeningssets na ontslag van een afdeling met actieve VRE-transmissie bleek zeer groot: 44,4 procent van alle patiënten werd met een thuisset opgespoord. Bij eenmalige afname van een swab in de eerste zeven dagen na het vaststellen van dragerschap werd bij 20,6 procent geen VRE gevonden. Ervan uitgaande dat patiënten dragerschap niet binnen zeven dagen kunnen klaren, bevestigt dit dat een eenmalige test onvoldoende is om dragerschap uit te sluiten. Controlesets afgenomen binnen 60 tot 90 dagen na het vaststellen van dragerschap waren in 59,5 procent negatief; dit percentage liep op tot 86,2 procent na 120 dagen of meer.

Summary

Several different documents and guidelines have been published offering guidance on how and how often to test patients for VRE in a hospital outbreak setting. These documents offer different strategies, with small variations even within local Dutch guidelines. In this article, testing policy in a large hospital-related outbreak is described, along with an analysis of all test results of positive patients. Added value of distributing testing kits among patients leaving the hospital departments with active transmission of VRE was substantial: 44.4 per cent of carriers was detected with an at-home testing kit. Single swabs taken

within the first 7 days after a patient's first positive sample tested negative in 20.6 per cent, indicating a single negative test is insufficient to be sure a patient is VRE-negative. Testing sets taken 60-90 days after diagnosis were negative in 59.5 per cent, rising to 86.2 per cent after 120 days and more.

Introductie

Tussen juli 2018 en juli 2019 was in het Canisius-Wilhelmina Ziekenhuis (CWZ) sprake van clonale verspreiding van vancomycine-resistente enterokokken (VRE). Tijdens deze periode werd bij 293 patiënten vastgesteld dat zij drager waren van de vanB-uitbraakstam en werd verspreiding op vijf verschillende afdelingen aangetoond. Op een van deze afdelingen bleef verspreiding beperkt tot één patiëntenkamer. Op de overige vier afdelingen was de verspreiding uitgebreider en werden aanvullende maatregelen genomen zoals intensieve auditering van basishygiënemaatregelen en schoonmaak, universele contactisolatie, cohortverpleging en regelmatige VRE-screening van opgenomen patiënten. In totaal zijn er in de periode juli 2018 tot en met juli 2019 11.769 VRE-screenings verricht, wat een aanzienlijke belasting voor zowel het moleculaire als het bacteriële laboratorium betekende.

De beschikbare nationale en internationale richtlijnen over VRE zijn niet eenduidig in hun

Canisius-Wilhelmina Ziekenhuis, Nijmegen, afdeling Medische Microbiologie en Infectieziekten, drs. L. Martens, M. de Leeuw, drs. T. Engel, dr. M. Nabuurs-Franssen, prof. dr. A. Voss. Radboudumc, Nijmegen, afdeling Medische Microbiologie, drs. L. Martens, drs. T. Engel, prof. dr. A. Voss. Correspondentieadres: drs. L. Martens (liesbeth.martens@radboudumc.nl).

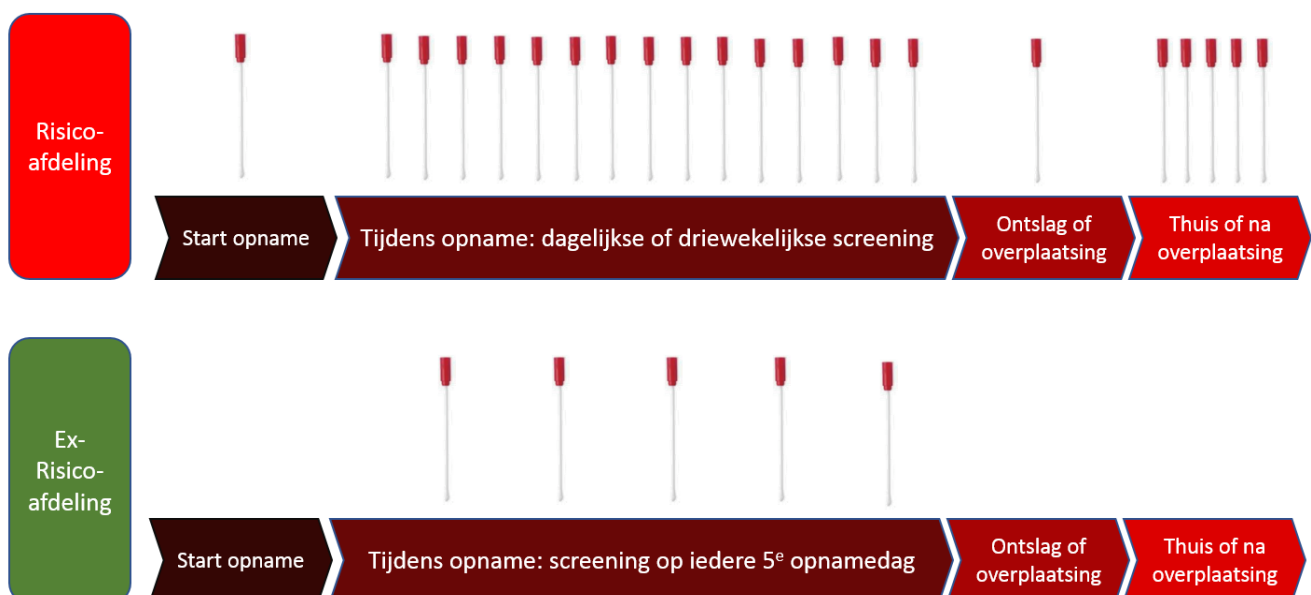
adviezen over testbeleid bij (mogelijk) blootgestelde personen. In de VRE-richtlijn van de Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie (NVMM) [1] staat beschreven dat het uitsluiten van VRE-dragerschap dient te gebeuren door gedurende drie tot vijf dagen eenmaal per dag een rectale swab af te nemen, waarbij de laatste swab minimaal zeven dagen na het laatste risicocontact wordt afgenomen. Het artikel “VRE-toolkit – How to survive vancomycin-resistent enterococci?” uit 2017 [2] en de “Handreiking VRE ziekenhuizen” van het Regionaal Zorgnetwerk Antibioticaresistentie Noord-Brabant [3] volgen dit advies grotendeels. In buitenlandse richtlijnen, waaronder de CDC-richtlijn “Management of Multidrug-Resistant Organisms In Healthcare Settings” [4-6], wordt over het algemeen wel benoemd dat surveillance dient te gebeuren op basis van feces of (peri-)rectale swabs, maar wordt niet gesproken over het afnemen van meerdere monsters over verschillende dagen of over het juiste tijdstip voor deze screening. In de CDC-richtlijn staat overigens wel dat uit één onderzoek is gebleken dat met een eenmalige rectale swab slechts 60 procent van de gekoloniseerde patiënten wordt opgespoord. Geen van de binnen- of buitenlandse landelijke richtlijnen gaat in op het testbeleid op een afdeling waar transmissie plaatsvindt, nadat is vastgesteld dat er sprake is van een uitbraak. In de “Handreiking VRE ziekenhuizen” wordt contactonderzoek beschreven, maar wordt geen advies gegeven over frequentie van testen in een cohort

waar langdurig verspreiding plaatsvindt. In het artikel “Toolkit VRE” staat een aanbeveling om tijdens een uitbraak op risicoafdelingen wekelijks alle opgenomen patiënten te screenen en adviseert verder om testsetjes te verspreiden onder patiënten die naar huis zijn ontslagen. Deze laatste maatregel wordt ook genoemd, maar niet universeel geadviseerd, in de “Handreiking VRE ziekenhuizen”. In dit artikel delen wij het door ons gekozen testbeleid en enkele opvallende bevindingen die naar voren kwamen bij analyse van de testresultaten..

Testbeleid tijdens de uitbraak

Tijdens de hier beschreven uitbraak werd het volgende testbeleid aangehouden (figuur 1). Patiënten die waren opgenomen op afdelingen waar in de afgelopen zes weken VRE-verspreiding had plaatsgevonden (risicoafdeling), werden beschouwd als VRE-verdacht en kregen een bijbehorend label in hun elektronisch patiëntendossier. Dit gold ook voor patiënten die na het vaststellen van verspreiding op de afdeling opgenomen werden. Bij al deze patiënten werd bij opname en bij ontslag een rectale swab afgenomen. Daarnaast werd tijdens opname dagelijks of driemaal per week gescreend, afhankelijk van de fase waarin de uitbraak zich bevond. Als er op een risicoafdeling of binnen een cohort op een risicoafdeling zes weken geen transmissie had plaatsgevonden, kregen nieuw opgenomen patiënten niet meer automatisch een label ‘VRE-verdacht’, werden de maatregelen afgeschaald

Figuur 1. Overzicht testbeleid



en werden opgenomen patiënten alleen nog getest op hun vijfde, tiende, vijftiende (et cetera) dag van opname (langliggerscreening).

Patiënten met het label 'VRE-verdacht' die vanaf een risicoafdeling naar huis werden ontslagen, kregen een thuisset (vijf swabs) mee met de instructie de swabs op vijf opeenvolgende dagen af te nemen, te beginnen de dag na ontslag of later. Tegen de gebruikelijke werkwijze in werden thuis afgenomen swabs tijdens deze uitbraak gepoold ingezet, om de grote druk die door de uitbraak op de moleculaire diagnostiek kwam te staan, enigszins te beperken. Patiënten die vanaf een risicoafdeling werden overgeplaatst naar een afdeling waar geen verspreiding van VRE plaatsvond, werden daar in contactislatie opgenomen en vanaf de dag na overplaatsing vijf dagen op dragerschap getest. Wanneer een correct afgenomen set (gedefinieerd als een thuisset of vijf klinisch afgenomen rectale swabs, afgenomen op ten minste vijf opeenvolgende dagen, waarbij de eerste swab vanaf de dag na het laatste risicomoment kon zijn afgenomen) negatief was, werd het label 'VRE-verdacht' in het elektronisch patiëntendossier verwijderd en kon de contactislatie worden opgeheven.

Patiënten die positief werden getest kregen het label 'VRE-positief' en werden volgens protocol pas na twee maanden opnieuw getest. Bij een negatieve kweekset volgde een jaar later een tweede kweekset. Pas na een negatieve tweede kweekset werd het label 'VRE-positief' verwijderd.

Alle rectumswabs werden primair met in-house PCR ingezet op *Enterococcus faecium* (Efa) en vanB. In de beginfase van de uitbraak werden alle monsters met een positief signaal voor zowel Efa als vanB uitgeslagen als dubieus. Deze

monsters werden vervolgens gekweekt op een selectieve VRE-plaat, waarna de definitieve uitslag (positief of negatief) volgde. Na evaluatie van de Ct-waarden en kweekuitslagen van de eerste 75 PCR-positieve monsters (tabel 1) werden hoogpositieve monsters (Ct-waarde voor zowel Efa als vanB 30 of hoger) direct uitgeslagen als positief. Monsters met een positief signaal voor zowel Efa als vanB, waarbij een van de twee of beide signalen een Ct-waarde boven de 30 had, werden uitgeslagen als dubieus en pas beschouwd als positief indien de kweek ook positief was (tabel 2).

Grote bijdrage thuissets

In totaal werden 293 patiënten positief getest: 152 patiënten tijdens hun verblijf op een afdeling waar verspreiding van VRE plaatsvond (waaronder 14 langliggerskweken) en 141 patiënten na vertrek van een risicoafdeling, thuis (n = 130) of op een afdeling waar geen VRE-verspreiding plaatsvond (n = 11).

De grote bijdrage ($130/293 = 44,4$ procent) van de thuissets is opvallend, omdat het testen van ontslagen patiënten niet vanzelfsprekend is.[3] Indien er tijdens deze uitbraak voor was gekozen geen thuissets te versturen en ontslagen patiënten alleen te testen indien zij werden heropgenomen, was ons beeld van de transmissie zeer beperkt geweest.

Swabs afgenomen na een positieve testuitslag

Bij 110 positief geteste patiënten werden in de eerste week na de positieve testuitslag nog rectale swabs afgenomen. In totaal werden bij deze 110 patiënten 204 rectale swabs ingezet, waarvan 132 positief waren voor VRE en 42 negatief. 30 swabs met een PCR-uitslag 'dubieus' werden

Tabel 1. Evaluatie hoogpositieve PCR-uitslagen beginfase uitbraak

75 monsters met positief signaal voor Efa en vanB	59 monsters met PCR Ct-waarde ≤ 30 voor zowel Efa als vanB	59 monsters kweekpositief
		0 monsters kweeknegatief
	16 monsters met PCR Ct-waarde > 30 voor Efa en/of vanB	8 monsters kweekpositief
		8 monsters kweeknegatief

Tabel 2. Testbeleid beginfase uitbraak en na evaluatie hoogpositieve PCR-uitslagen

Testbeleid	PCR*	PCR-uitslag	Kweek	Eindconclusie PCR en kweek
Beginfase	Positief; Ct-waarde ≤ 40	Dubieus	Positief	Positief
			Negatief	Negatief
	Negatief of Ct-waarde > 40	Negatief	n.v.t.	Negatief
Na evaluatie	Positief; Ct-waarde ≤ 30	Positief	n.v.t.	Positief
	Positief; Ct-waarde > 30 en ≤ 40	Dubieus	Positief	Positief
			Negatief	Negatief
Negatief of Ct-waarde > 40	Negatief	n.v.t.	Negatief	

* PCR Ct-waarde: de hoogst gemeten Ct-waarde (Efa of vanB) was leidend.

niet gekweekt, omdat de patiënt inmiddels bekend positief was.

Ten tijde van het schrijven van dit artikel hadden 123 patiënten een eerste volledige controleset ingeleverd. Een gedeelte van de controlesets (n = 33) werd afgenomen in de eerste twee weken na het vaststellen van dragerschap: 12,1 procent (n = 4) van deze sets was negatief. Drie van de vier werden afgenomen vanaf de dag na de positieve test, de laatste werd afgenomen vanaf drie dagen na de positieve test. Deze bevinding kan op twee manieren worden uitgelegd: enerzijds is het een aanwijzing dat ook met vijf swabs dragerschap gemist kan worden; anderzijds is het de vraag of er bij een eenmalig positieve test altijd sprake is van kolonisatie.

Figuur 2 beschrijft het percentage negatieve controlesets, uitgezet tegen de verstreken periode sinds de eerste positieve test. Per patiënt is alleen gekeken naar de eerste set die is afgenomen na het vaststellen van dragerschap. De natuurlijke klaring van dragerschap in onze populatie liep in de eerste 120 dagen snel op. Na 60 tot 90 dagen bleken 17 van de 29 geteste personen

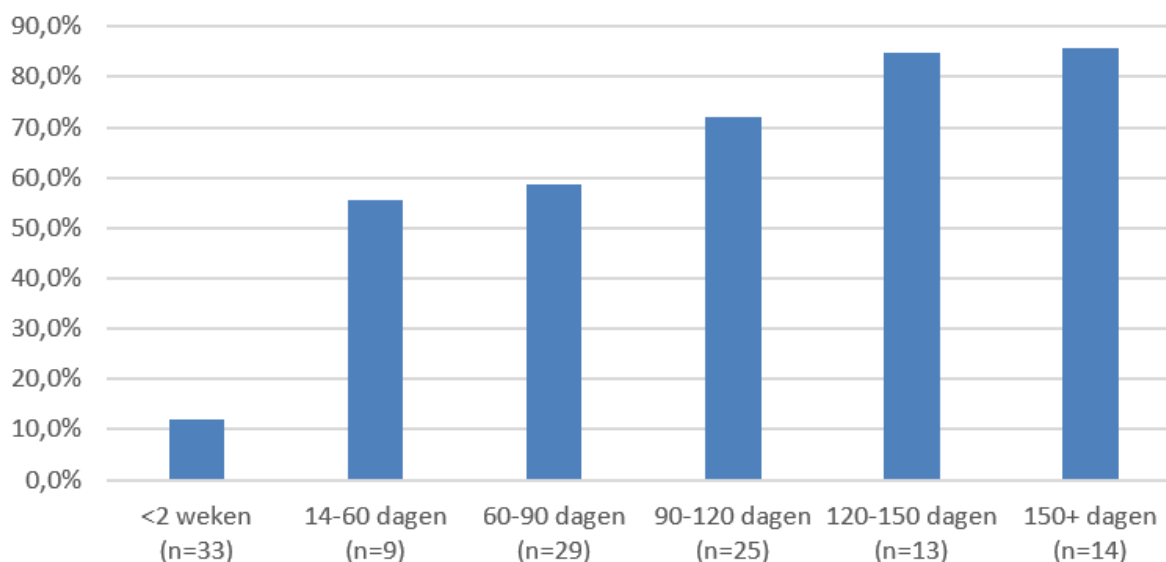
(58,6 procent) een negatieve controleset te hebben. Dit percentage was 72 procent (18/25) na 90 tot 120 dagen en stabiliseerde daarna rond de 85 procent (11/13 na 120 tot 150 dagen en 12/14 na meer dan 150 dagen). Of deze patiënten hun VRE definitief geklaard hebben zal pas blijken na de volgende controleset, 12 maanden na de eerste negatieve controleset.

Toevalsbevindingen

In totaal werden 20 patiënten positief getest voor andere VRE-stammen dan de uitbraakstam, waaronder negen patiënten met een vanA-positieve stam. Bij drie niet-uitbraakstammen (tweemaal vanB, eenmaal vanA) werd verspreiding aangetoond onder maximaal vier patiënten. In één geval betrof de index een patiënt die werd overgeplaatst uit een buitenlands ziekenhuis. Volgens het reguliere buitenlandprotocol werd de contactisolatie bij deze patiënt opgeheven na één negatieve VRE-test. De patiënt bleek echter toch VRE-drager en dezelfde stam werd vervolgens bij drie andere patiënten geïsoleerd.

Conclusie

Figuur 2. Percentage negatieve eerste controlesets



Uit de analyse van de gegevens die tijdens deze uitbraak zijn verzameld, kunnen drie belangrijke leerpunten worden geformuleerd. Ten eerste was de verspreiding van thuissets onder naar huis ontslagen patiënten essentieel voor de beeldvorming van de verspreiding van de uitbraakstam. Ten tweede wijst het veelvuldig voorkomen van negatieve testuitslagen bij bekend gekoloniseerde patiënten erop dat dragerschap uitgesloten dient te worden door een set van rectale swabs: één negatieve test is onvoldoende. Dit laatste wordt nogmaals onderschreven door de verspreiding van een ongerelateerde VRE-stam, die tijdens deze uitbraak was opgemerkt. Deze VRE-stam was afkomstig van een uit het buitenland overgeplaatste patiënt die na een eenmalige negatieve screening uit contactisolatie was gehaald. Ten derde was er binnen onze populatie sprake van een natuurlijke klaring die ongeveer 120 dagen na het vaststellen van dragerschap een plateau bereikte van ongeveer 85 procent. Een nadere analyse van de resultaten van de controlesets die 12 maanden na de eerste negatieve controleset zullen worden afgenomen, zal uitwijzen of deze patiënten hun VRE-stam blijvend geklaard hebben.

Referenties

1. Sinnige JC, Willems RJL, Ruijs GJHM, Mascini E, Arends JP, Troelstra A. NVMM Guideline HRMO VRE [Internet]. NVMM. 2015 [cited August 2019]. Available from https://www.nvmm.nl/media/1049/2015_hrmo_vre.pdf.
2. Stobberingh EE, Mascini EM, Vos MC, Nabuurs-Franssen MH, Tersmette M, Troelstra A. VRE-toolkit – How to survive vancomycin-resistant enterococci? *Ned Tijdschr Med Microbiol.* 2017;25:19-24.
3. Van Dommelen L, Das P, Rutten A, Janson A, Laros I, Meelenkamp J. Handreiking VRE Ziekenhuizen [Internet]. ABR zorgnetwerk Brabant; November 2018 [cited August 2019]. Available from https://abrzorgnetwerkbrabant.nl/wp-content/uploads/2018/12/Handreiking-VRE-ziekenhuizen-definitief_november-2018.pdf.
4. Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L, the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. Management of Multidrug-Resistant Organisms In Healthcare Settings [Internet]. CDC; 2006 [updated February 2017; cited August 2019]. Available from <https://www.cdc.gov/infectioncontrol/pdf/guidelines/mdro-guidelines.pdf>.
5. New Zealand Ministry of Health. Guidelines for the Control of Multidrug-resistant Organisms in New Zealand [Internet]. Wellington: Ministry of Health; December 2007 [updated November 2015; cited August 2019]. Available from <https://www.health.govt.nz/system/files/documents/publications/guidelines-for-control-of-multidrug-resistant-organisms-dec07.pdf>.
6. Infection Control Service, Communicable Disease Control Branch. Clinical guideline for the management of patients with vancomycin-resistant enterococci (VRE) (version 6.2) [Internet]. Infection Control Service; 2006 [updated January 2017; cited August 2019]. Available from https://www.sahealth.sa.gov.au/wps/wcm/connect/e7-b306004023a72496fcbfd30eb2c8cd/Management+of+patients+with+Vancomycin-resistant+Enterococci+ procent28-VRE procent29+Clinical+Guideline_10.05.2017.pdf?MOD=AJPERES&CACHEID=ROOTWORKSPACE-e7b306004023a72496fcbfd30eb2c8cd-mN5BxUu.