

# Isolatie van patiënten gekoloniseerd dan wel geïnfecteerd met resistente Gram-negatieve staven: een richtlijn

L. Spanjaard, J.P. Arends, en werkgroep ZIEN

**Gram-negatieve staven resistent tegen de antibiotica die algemeen gebruikt worden voor de behandeling van infecties, vormen een toenemend probleem in Nederlandse ziekenhuizen. De ervaring met MRSA heeft geleerd dat landelijk geldende, preventieve maatregelen de verspreiding van een micro-organisme aanzienlijk beperken. In Nederland is op dit moment geen uniform beleid om de verspreiding van resistente Gram-negatieve staven te voorkomen. De werkgroep Ziektenhuisinfectie-Epidemiologie Nederland (ZIEN) heeft daarom deze richtlijn opgesteld. In de richtlijn worden indicaties gegeven voor de isolatie van patiënten gekoloniseerd of geïnfecteerd met resistente Gram-negatieve staven. Daarnaast worden aanvullende maatregelen voorgesteld, onder meer om de MRSA-screening te combineren met een screening naar resistente Gram-negatieve staven.**

Deze richtlijn geeft het standpunt weer van de werkgroep Ziektenhuisinfectie-Epidemiologie Nederland (ZIEN). In de ziekenhuizen waar de leden van de werkgroep aan verbonden zijn, is de richtlijn geïmplementeerd. De consequenties van de isolatiemaatregelen die volgens deze richtlijn getroffen worden, zullen te zijner tijd geëvalueerd worden.

Ziekenhuizen worden in toenemende mate geconfronteerd met resistente micro-organismen. Dit betreft niet alleen MRSA maar ook resistente Gram-negatieve micro-organismen. Enterobacteriaceae, Pseudomonas-soorten, *Acinetobacter baumannii* en andere Gram-negatieve bacteriën hebben een scala aan resistentiemechanismen ontwikkeld,<sup>1,2</sup> die de meest krachtige therapeutische middelen onwerkzaam maken.<sup>3</sup> Om van de beschikbare middelen zo lang mogelijk te kunnen profiteren is het noodzakelijk, naast een rationeel antibioticumbeleid, een beleid te voeren dat gericht is op de vroegtijdige herkenning van resistente micro-organismen. De ervaringen met MRSA hebben laten zien dat strenge preventieve maatregelen zeer zinvol kunnen zijn.<sup>4</sup> Deze richtlijn betreft de preventie van de verspreiding van resistente Gram-negatieve micro-organismen. Geen onderwerp van deze richtlijn is het beleid dat gevoerd dient te worden wanneer zich door verspreiding van een resistente stam een epidemische verheffing voordoet.

## Definitie van resistente micro-organismen

Onder resistentie wordt verstaan dat de minimaal remmende concentratie (MRC) van een antibioticum voor een micro-organisme hoger is dan de gebruikelijke spiegel van het betreffende antibioticum in het lichaam (meestal wordt de bloedspiegel hiervoor als maat genomen). Dit betekent dat er geen of nauwelijks meer een re-

spons op de therapie te verwachten is. Micro-organismen kunnen van nature resistent zijn of resistentie verwerven.<sup>1</sup>

Een eenvoudige definitie van een resistent micro-organisme luidt: een micro-organisme dat resistent is voor de antimicrobiële middelen die meestal worden gebruikt voor de behandeling van een infectie met dit micro-organisme. Het gaat dus om antibiotica die in de therapie of profylaxe een belangrijke plaats innemen. Deze kunnen per ziekenhuis verschillen. In deze richtlijn ligt de nadruk op resistentie tegen middelen die gebruikt worden bij de behandeling van ernstige infecties zoals sepsis.

## Noodzaak tot isolatie

Het is niet zonder meer noodzakelijk om op basis van de bovenstaande definitie altijd maatregelen te nemen om verdere verspreiding te voorkomen. De indicatie om maatregelen te nemen is als volgt te omschrijven: het betreft een pathogeen micro-organisme met een dusdanig resistentiepatroon dat verspreiding ongewenst is;<sup>5,6</sup> daarnaast moet het betreffende species in staat zijn om zich te verspreiden indien geen maatregelen worden genomen. Lokale ervaring en de literatuur omtrent de pathogeniciteit en het vermogen tot verspreiding van een bepaald micro-organisme worden dan ook meegewogen in het besluit of isolatie geïndiceerd is.<sup>7</sup>

Resistentie tegen één middel kan voldoende reden tot isolatie zijn, vooral als het verworven resistentie betreft. Met name de verspreiding van nieuwe resistentiegenen is ongewenst.<sup>8</sup> Omdat de verspreidingsmogelijkheden van resistentiegenen die gelegen zijn op plasmiden of transposons, groter zijn dan van niet op een transposon gelegen chromosomale genen, worden de eerste als gevaarlijker beschouwd.<sup>9,10</sup>

Twee resistentievormen worden als minder gevaarlijk be-

Tabel. Micro-organismen, antibiotica en indicatie tot isolatie.<sup>1</sup>

MICRO-ORGANISME	ANTIBIOTICUM			
	Cefalosporine		Ticar-/piperacilline <sup>2</sup>	Carbapenem
	2 <sup>e</sup> generatie	3 <sup>e</sup> generatie		
Enterobacteriaceae (niet induceerbaar) <sup>4</sup>	C	+ <sup>3</sup>	Nvt	+
Enterobacteriaceae (induceerbaar) <sup>3</sup>	-	-	Nvt	+
<i>P. aeruginosa</i>	-	C <sup>6</sup>	C	C
<i>Acinetobacter</i> sp.	-	-	Nvt	+
<i>S. maltophilia</i>	-	-	-	-

  

MICRO-ORGANISME	ANTIBIOTICUM		
	Aminoglycoside	Fluorchinolon	Cotrimoxazol
Enterobacteriaceae (niet induceerbaar) <sup>4</sup>	+	C	C
Enterobacteriaceae (induceerbaar) <sup>3</sup>	+	C	C
<i>P. aeruginosa</i>	C	C	-
<i>Acinetobacter</i> sp.	C	C	-
<i>S. maltophilia</i>	-	-	+

- <sup>1</sup> +: resistentie is indicatie tot isolatie;  
 -: resistentie is geen indicatie tot isolatie;  
 C: resistentie tegen meer dan één antimicrobieel middel is indicatie tot isolatie;  
 Nvt: niet van toepassing
- <sup>2</sup> met of zonder  $\beta$ -lactamase-remmer
- <sup>3</sup> geldt ook voor stammen met 'extended-spectrum  $\beta$ -lactamase' (ESBL)
- <sup>4</sup> *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Proteus mirabilis*
- <sup>5</sup> *Enterobacter*, *Serratia*, *Citrobacter freundii*, *P. vulgaris*, *Morganella*
- <sup>6</sup> geldt alleen bij resistentie tegen cefalosporine met antipseudomonas-activiteit

schouwd en vormen in het algemeen geen indicatie tot isolatie. Het gaat in de eerste plaats om resistentiegenen die bij sommige species inherent aanwezig zijn en die alleen na inductie of enkelvoudige mutatie tot expressie komen, bijv. het *ampC*-gen bij *Enterobacter cloacae*.<sup>11</sup> Deze genen zijn met fenotypische methoden, zoals MRC-bepaling of schijfdiffusie, niet altijd te detecteren, ten gevolge waarvan deze bacteriesoorten al wijd verspreid zijn in het ziekenhuis en isolatie niet relevant en uitvoerbaar meer is. In de tweede plaats zijn er micro-organismen die intrinsiek ongevoelig zijn voor een bepaald antibioticum en die uitgeselecteerd worden bij frequent gebruik van dit middel, zoals *Stenotrophomonas maltophilia* bij carbapenemgebruik.<sup>12</sup>

### Richtlijn

In de tabel staat per bacteriesoort of -genus vermeld of isolatie geïndiceerd is bij resistentie tegen een bepaalde groep van antibiotica. In een aantal gevallen dient de patiënt geïsoleerd te worden bij resistentie tegen slechts één antibioticum, in andere gevallen is isolatie pas geïndiceerd indien resistentie bestaat tegen een combinatie van middelen. Voor isolatie komt elke patiënt in aanmerking bij wie uit enig materiaal een Gram-negatieve bacterie is gekweekt, die volgens de in de dagelijkse praktijk toegepaste gevoeligheidsbepaling resistent is voor een of meer antibiotica en waarbij volgens de tabel isolatie is geïndiceerd.

In principe is barrièreverpleging\* volgens de richtlijn van de Werkgroep Infectiepreventie een voldoende vorm van

isolatie bij resistente Gram-negatieve bacteriën; in sommige situaties is verpleging op een éénpersoonskamer aangewezen, bijv. op een intensive care-afdeling, bij een groot wondoppervlak of bij mobiele patiënten van wie verwacht wordt dat zij hygiënische adviezen niet opvolgen.

De duur van de isolatie zal in het algemeen de hele opnameperiode omvatten. Weliswaar kan het resistente micro-organisme soms bij controle niet meer gedetecteerd worden, maar er bestaat een aanzienlijke kans dat de kweken bij gebruik van antibiotica weer positief worden. Indien een patiënt langdurig in het ziekenhuis opgenomen blijft, kan een individuele beoordeling nodig zijn.

De richtlijn die in de tabel vermeld is, wordt beschouwd als het minimumbeleid voor Nederlandse ziekenhuizen.

### Aanvullende maatregelen

Bij de lokale infectiecommissies dient dit beleid, en het aantal geïsoleerde patiënten, met regelmaat op de agenda te staan om iedereen betrokken te houden bij de problematiek. Het isolatiebeleid dient gecombineerd te worden met een restrictief antibioticumbeleid.

Het verdient aanbeveling dat de gebruikelijke MRSA-screening bij opname uit een buitenlands ziekenhuis aangevuld wordt met screening naar resistente Gram-negatieve micro-organismen. Dit zal meestal niet te veel inspanning vergen, omdat de logistiek al aanwezig is. Het valt ook te overwegen te streven naar screening en preventieve isolatie bij overplaatsing vanaf de intensive care van een ander ziekenhuis.

Indien bij een bacteriesoort de frequentie van resistentie tegen een antibioticum een bepaalde grens overschrijdt, bijvoorbeeld 5 procent, is nader onderzoek nodig om het

juiste beleid vast te stellen. De uitkomst hiervan kan zijn dat isolatie van patiënten met een dergelijke stam niet haalbaar is. Indien dit percentage slechts op één afdeling overschreden wordt, maar niet in het hele ziekenhuis, dan is er in het algemeen wel een indicatie tot isolatie. Andere mogelijke maatregelen zijn een wijziging van het antibioticumbeleid of een andere vorm van isolatie. In een aantal gevallen valt te overwegen om contacten zoals patiënten op dezelfde kamer of zaal te screenen:

- bij overschrijding van bovengenoemde resistentiefrequentie;
- indien een stam van een veel voorkomende pathogeen multiresistent is (bijv. *Klebsiella pneumoniae* ongevoelig voor gentamicine, ceftazidim en ciprofloxacine), ook al is geen verspreiding naar andere patiënten geconstateerd;
- als blijkt dat een bepaalde stam zich ondanks isolatiemaatregelen epidemisch verspreidt (bijv. een gentamicine-resistente *Acinetobacter* op een intensive-care-afdeling).

### Summary

In Dutch hospitals, the occurrence of Gramnegative rods resistant to antimicrobial agents commonly used for the treatment of infections is increasing. General preventive measures have been successful in preventing the spread of MRSA in the Netherlands. No uniform measures are present to prevent the spread of resistant Gramnegative rods. The Working Party Hospital Epidemiology Netherlands (WIEN) has made recommendations for isolation of patients colonized or infected with resistant Gramnegative rods. It is also advised to combine the usual MRSA screening (for patients transferred from foreign hospitals) with a screening for resistant Gramnegative rods.

L. Spanjaard, microbioloog, Afdeling Medische Microbiologie, Academisch Medisch Centrum, Meibergdreef 9, 1105 AZ Amsterdam

J.P. Arends, arts-microbioloog, Afdeling Ziekenhuisepidemiologie, Academisch Ziekenhuis, Postbus 30.001, 9700 RB Groningen

### Literatuur

1. Courvalin P. The Garrod lecture. Evasion of antibiotic action by bacteria. *J Antimicrob Chemother* 1996; 37: 855-69.
2. Medeiros AA. Evolution and dissemination of beta-lactamases accelerated by generations of beta-lactam antibiotics. *Clin Infect Dis* 1997; 24 (suppl 1): S19-45.
3. Ball P. Bacterial resistance to fluoroquinolones: lessons to be learned. *Infect* 1994; 22: S140-7.
4. Vandembroucke-Graus CMJE. Epidemiology of staphylococcal infections - a European perspective. *J Chemother* 1994; 6 Suppl 2: 67-70.
5. Cookson B, Johnson AP, Azadian B, et al. International inter- and intrahospital patient spread of a multiple resistant strain of *Klebsiella pneumoniae*. *J Infect Dis* 1995; 171: 511-3.
6. M'Zali FH, Heritage J, Gascoyne-Binzi DM, Denton M, Todd NJ, Hawkey PM. Transcontinental importation into the UK of *Escherichia coli* expressing a plasmid-mediated AmpC-type beta-lactamase exposed during an outbreak of SHV-5 extended-spectrum beta-lactamase in a Leeds hospital. *J Antimicrob Chemother* 1997; 40: 823-31.
7. Goldman DA, Weinstein RA, Wenzel RP, et al. Strategies to prevent and control the emergence and spread of antimicrobial-resistant microorganisms in hospitals. A challenge to hospital leadership. *JAMA* 1996; 275: 234-40.
8. Livermore DM. Acquired carbapenemases. *J Antimicrob Chemother* 1997; 39: 673-6.
9. Pitout JD, Thomson KS, Hanson ND, Ehrhardt AF, Coudron P, Sanders CC. Plasmid-mediated resistance to expanded-spectrum cephalosporins among *Enterobacter aerogenes* strains. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42: 596-600.
10. Prodinger WM, Fille M, Bauernfeind A, et al. Molecular epidemiology of *Klebsiella pneumoniae* producing SHV-5 beta-lactamase: parallel outbreaks due to multiple plasmid transfer. *J Clin Microbiol* 1996; 34: 564-8.
11. Pfaller MA, Jones RN, Marshall SA, et al. Inducible amp C beta-lactamase producing gram-negative bacilli from blood stream infections: frequency, antimicrobial susceptibility, and molecular epidemiology in a national surveillance program (SCOPE). *Diagn Microbiol Infect Dis* 1997; 28: 211-9.
12. Sanyal SC, Mokaddas EM. The increase in carbapenem use and emergence of *Stenotrophomonas maltophilia* as an important nosocomial pathogen. *J Chemother* 1999; 11: 28-33.