



RODIN Symposium Antibioticaresistentie Dinsdag 22 november 2022



Inleiding



Vrijdag 18 november 2022 t/m Donderdag 24 november 2022



Vragen of opmerkingen
info@abrweek.nl

Waar?
Online

Start Dagthema's + Activiteiten Communicatiepakket Actiepakket

Meld je aan →

WAAW: World Antimicrobial Awareness Week



Antibiotic Stewardship

Dag 2



Surveillance

Read more →



Bijzonder resistente micro-organismen (BRMO)

Dag 4



www.abrweek.nl

Programma



16:40 uur	Surveillance door dr. Wieke Altorf- van der Kuil, epidemioloog RIVM
17:15 uur	Nieuwe diagnostiek voor de detectie van antimicrobiële resistentie door dr. Dimard Foudraine, AIOS medische microbiologie Erasmus MC
17:45 uur	Dinerpauze
18:45 uur	Uitbraak MRSA MT4627 door dr. Rose Willemze, AIOS medische microbiologie Erasmus MC en drs. Eva Schmid, arts Maatschappij & Gezondheid, AIOS infectieziektebestrijding GGD Rotterdam Rijnmond
19:30 uur	Nieuwe middelen antibiotica door dr. Laura Dix, AIOS medische microbiologie Erasmus MC
20:00 uur	Afsluiting

Panel



- Prof. dr. Wilco Achterberg, hoogleraar ouderengeneeskunde LUMC;
- Dr. Jurriaan de Steenwinkel, arts-microbioloog en plaatsvervangend afdelingshoofd MMIZ Erasmus MC;
- Dr. Aimée Tjon-A-Tsien, arts Maatschappij & Gezondheid, infectieziektebestrijding GGD Rotterdam-Rijnmond

Huishoudelijke mededelingen



- Zorg dat u geregistreerd staat met voor- en achternaam in ZOOM;
- Beantwoord de pollvragen in ZOOM i.v.m. accreditatie;
- Achteraf wordt een natoets verzonden i.v.m. accreditatie;
- Via de Q&A kunt u vragen en opmerkingen kwijt. Wij proberen zoveel mogelijk te beantwoorden;

- Bijeenkomst wordt opgenomen en kan later teruggekeken worden;
- Na afloop van de bijeenkomst ontvangt u een link naar de evaluatie;
- Wilt u een bewijs van deelname, mail dan naar abr.zwn@erasmusmc.nl;
- Na afloop van iedere presentatie is er ruimte voor discussie.



Surveillance
dr. Wieke Altorf- van der Kuil,
epidemioloog RIVM

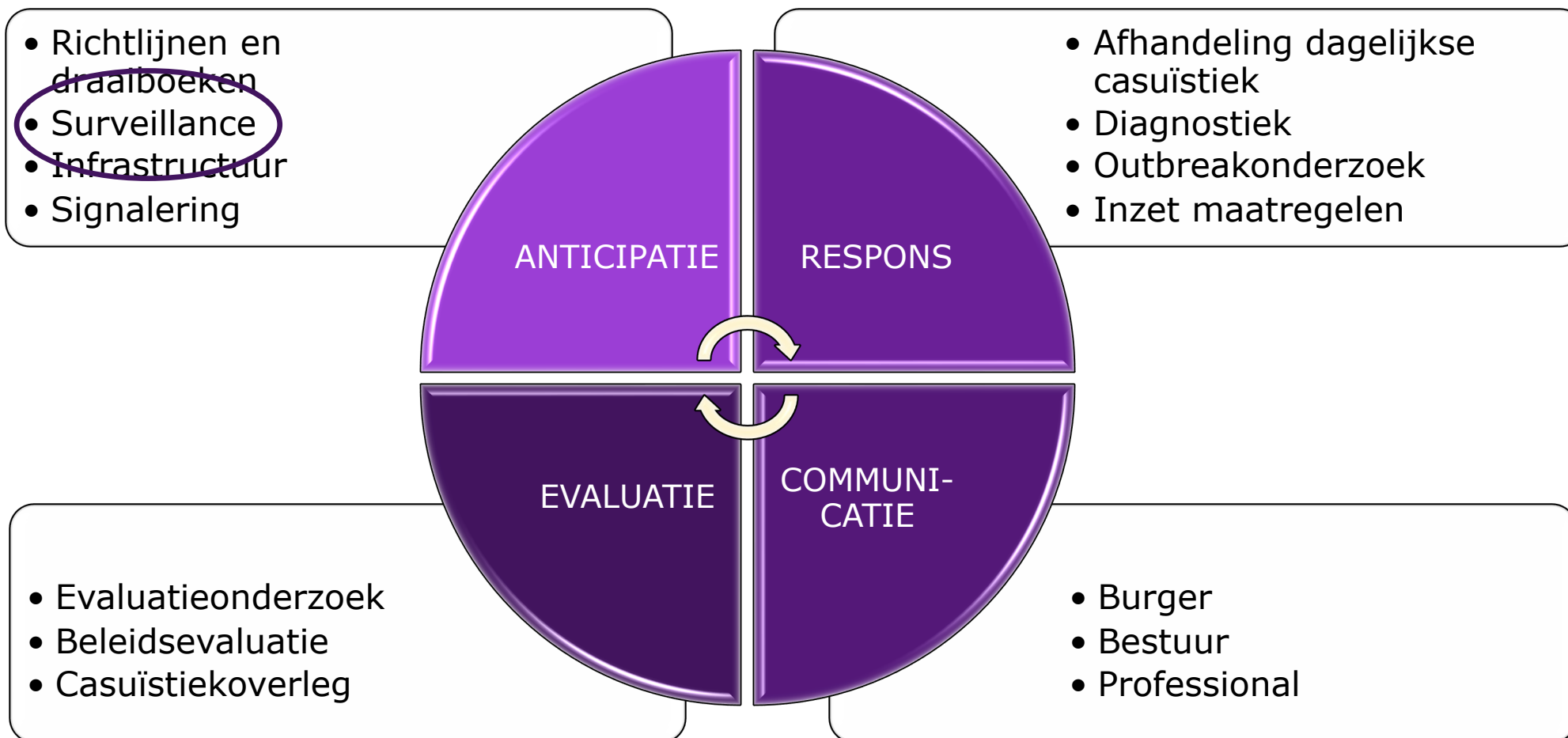


Surveillance van antibioticaresistentie

Wieke Altorf – van der Kuil



Infectieziektenbestrijdingscyclus

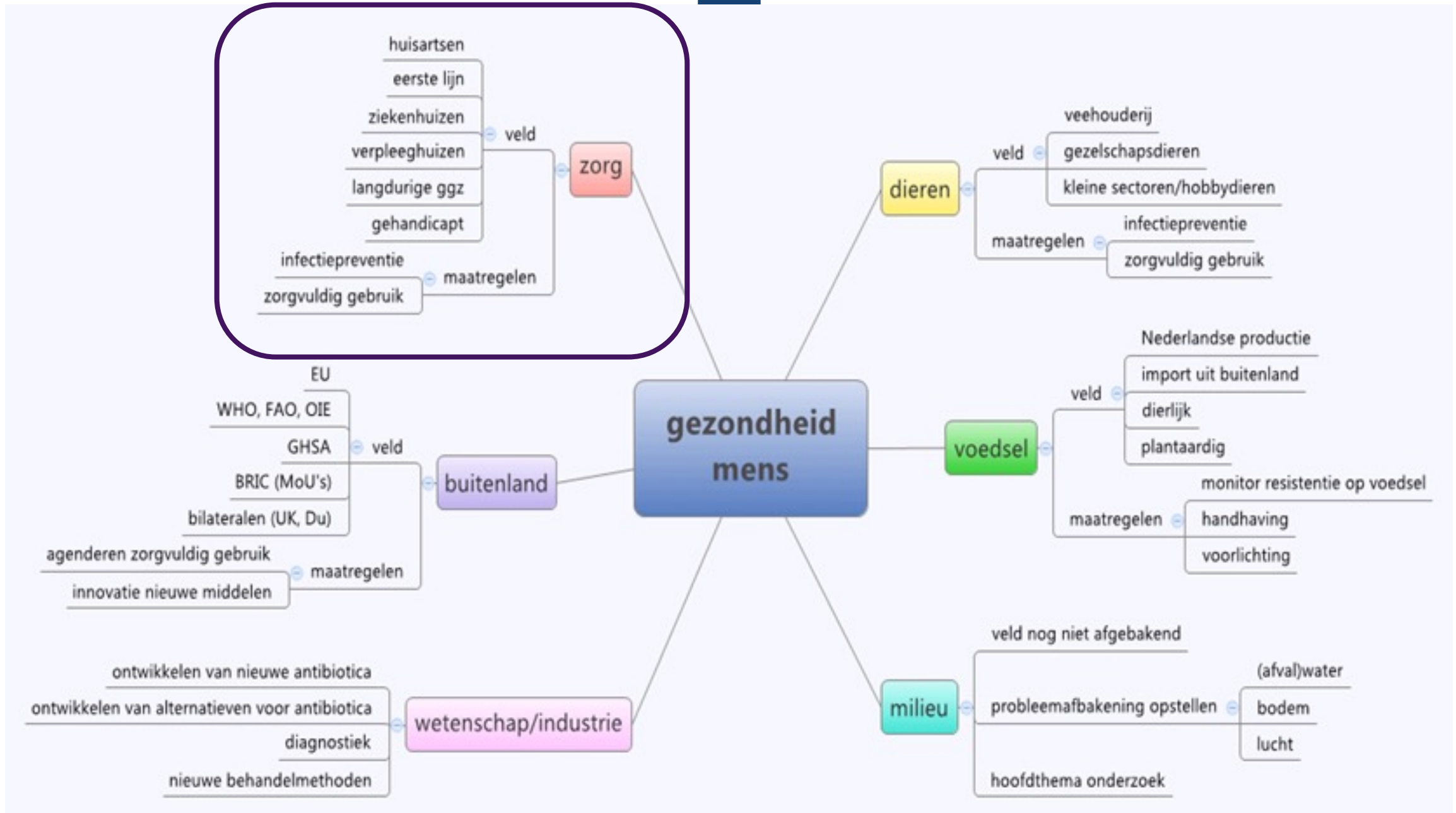




Waarde van surveillance

- › Middel om inzicht te krijgen in:
 - Trends in tijd, plaats en persoon
 - Ernst (ziektelast) en impact
- › Bruikbaar voor
 - GGD, huisartsen, labs, ziekenhuizen, verpleeghuizen, zorgnetwerken, VWS
 - Essentieel bij het prioriteren, implementeren en evalueren van bestrijdingsmaatregelen

One health





Surveillance van antibioticaresistentie in de zorg



Routine
diagnostiek



Pathogeen
surveillance



Uitbraken



Zorggerelateerde
infecties



Antibiotica
gebruik



Gebruikt u wel eens gegevens uit een nationale surveillance voor antibioticaresistentie of ziekenhuisinfecties, en zo ja, waarvoor?

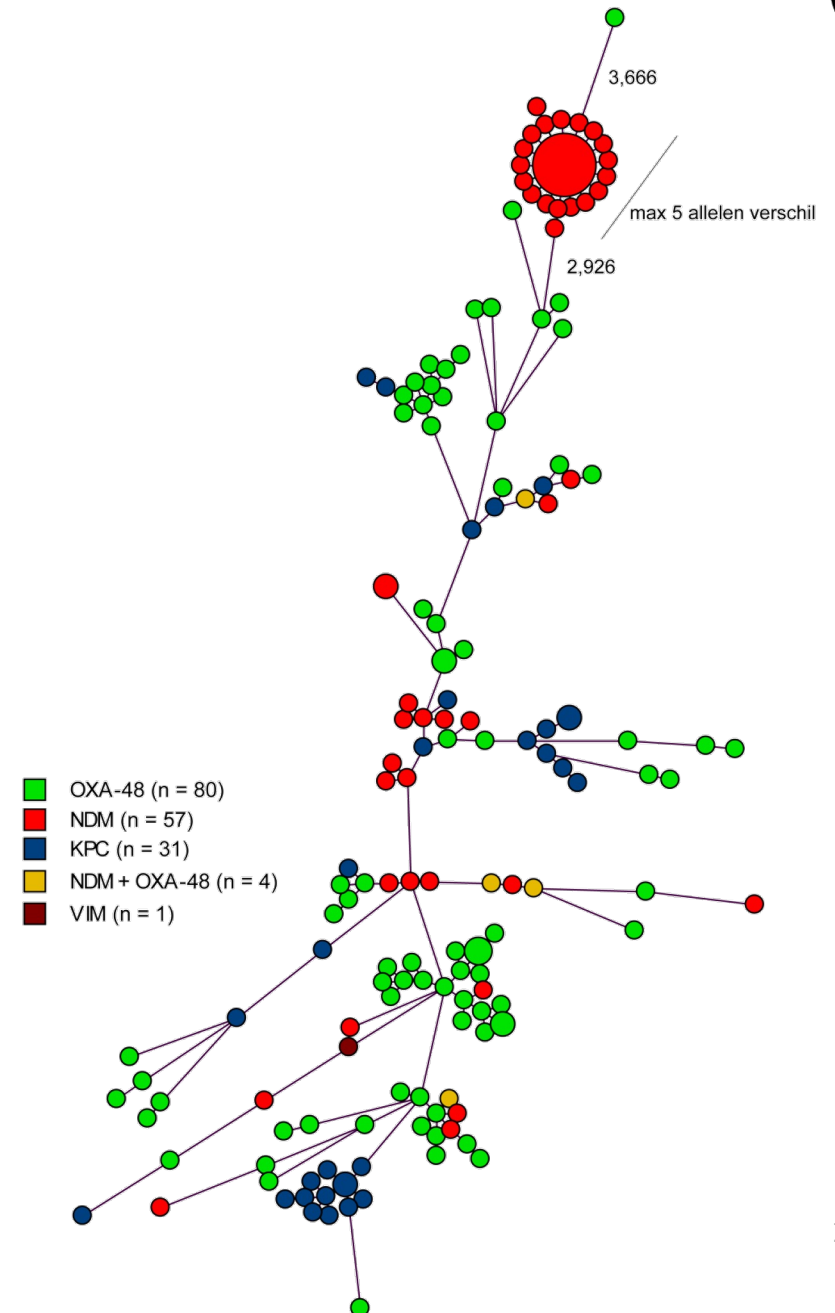
- a) Nee, ik ken deze nationale surveillancesystemen niet
- b) Nee, ik ken de nationale surveillancesystemen wel, maar maak geen gebruik van de gegevens
- c) Ja, om de situatie in ons eigen ziekenhuis/laboratorium te spiegelen aan de landelijke gegevens
- d) Ja, als achtergrondinformatie bij behandelrichtlijnen
- e) Ja, als achtergrondinformatie bij antibiotic stewardship
- f) Ja, voor detectie van verheffingen
- g) Ja, voor een ander doel





Pathogeen surveillance

- > Isolate based
 - MRSA, CPE, CPPA
- > Doel:
 - Aantonen verwantschap
 - Monitoren epidemiologie
- > Methoden
 - CIM (bij CPE en CPPA)
 - PCR
 - Next generation sequencing
 - Vragenlijsten





Surveillance van verheffingen: SO-ZI/AMR

- > Gezamenlijk initiatief van: RIVM/Cib, NVMM, VHIG

- > Convenant met NVZ/NFU

- > Melding van uitbraken
 - Ziekenhuis infecties en BRMO uitbraken
 - Meldingscriteria vastgesteld:
 - Continuïteit zorg in gevaar
 - Transmissie ondanks ingestelde infectiepreventiemaatregelen
 - Vrijwillig, doch niet vrijblijvend



Doel signaleringsoverleg

- › Vroeg signaleren van uitbraken die volksgezondheid kunnen bedreigen
 - › Maken van een risico-inschatting
 - › Verloop van uitbraak volgen
 - › Advies geven over inschakelen externe expertise
 - › Waarschuwingen aan het veld afgeven
-
- › Het is **GEEN** taak om:
 - Kwaliteit of adequaatheid van maatregelen om verspreiding binnen ziekenhuizen te voorkomen te beoordelen (IGJ)



Zorggerelateerde infecties

Vrijwillige deelname, gestandaardiseerd, benchmark



PREZIES

lijnsepsis
POWI
Prevalentieonderzoek

SNIV

Sentinel
zorginfecties
prevalentieonderzoek



Antibioticagebruik

- › Tweede lijn en langdurige zorg: SWAB
- › Eerste lijn
 - Nieuw project na succesvolle pilot
 - Monitoren antibioticagebruik en “juist gebruik”
 - Spiegelinformatie
 - Zodanige verzameling van gegevens dat ook inzicht op zorgnetwerkniveau mogelijk is.



Surveillance op basis van routine diagnostiek



Routine
diagnostiek



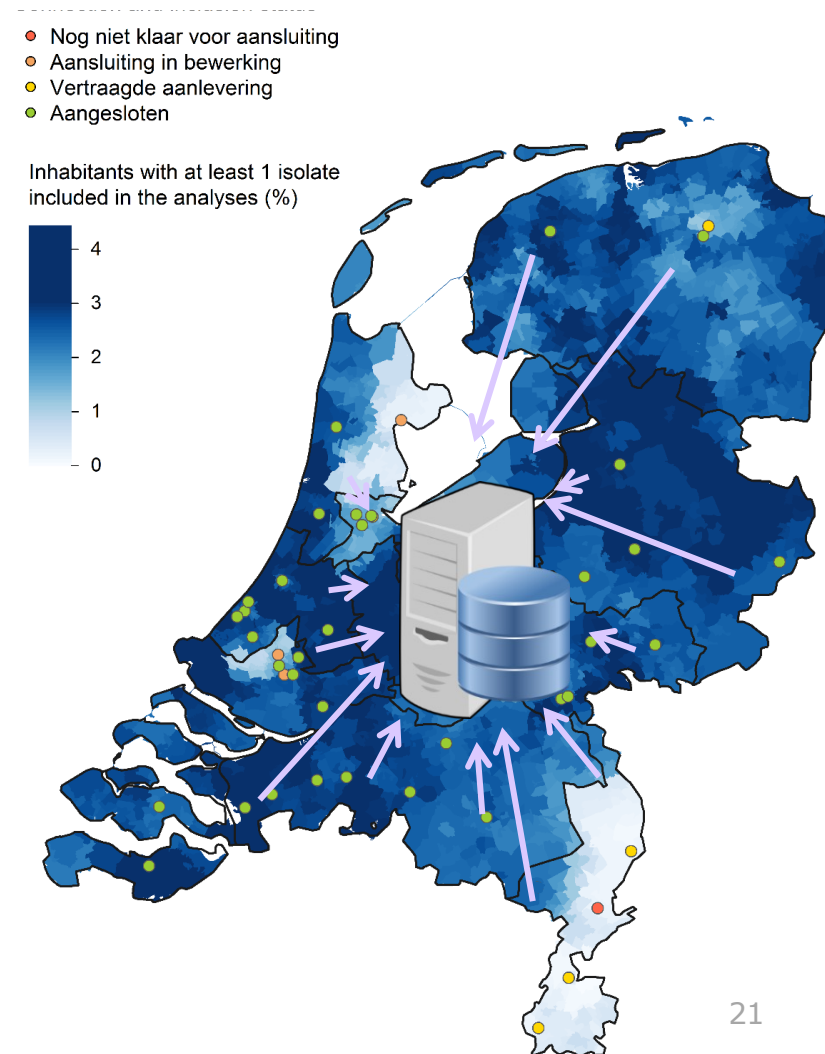
ISIS-AR

ISIS-AR: **I**nfectie ziekten **S**urveillance **I**nformatie **S**ysteem
– **A**ntimicrobiële **R**esistentie

Gezamenlijk initiatief NVMM, RIVM (2008)
Gefinancierd door VWS

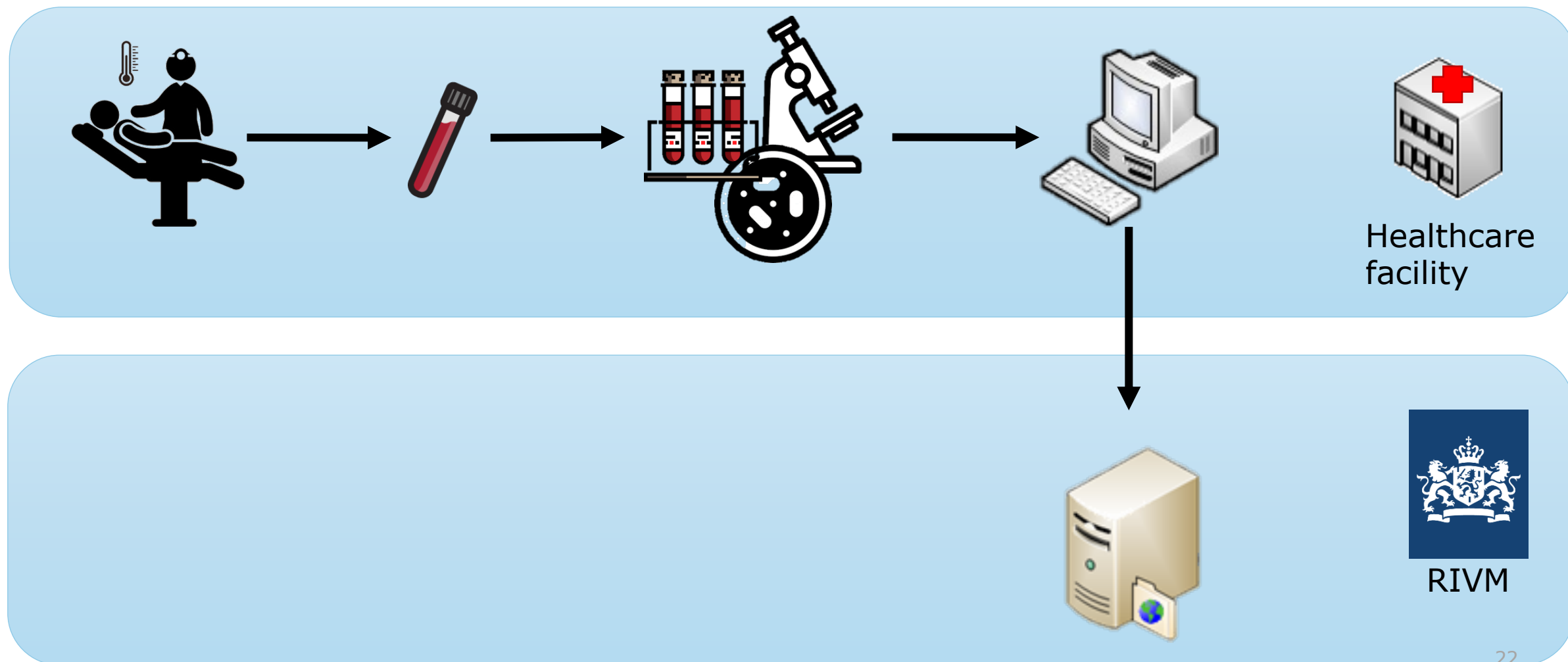
- Routine medisch microbiologische diagnostiek
- Antimicrobiële gevoeligheidsbepalingen
- Ziekenhuis, Huisarts en langdurige zorg

- In 2022, 46 van 51 Medisch microbiologische laboratoria aangesloten





Data-flow in ISIS-AR





Ingestuurde gegevens

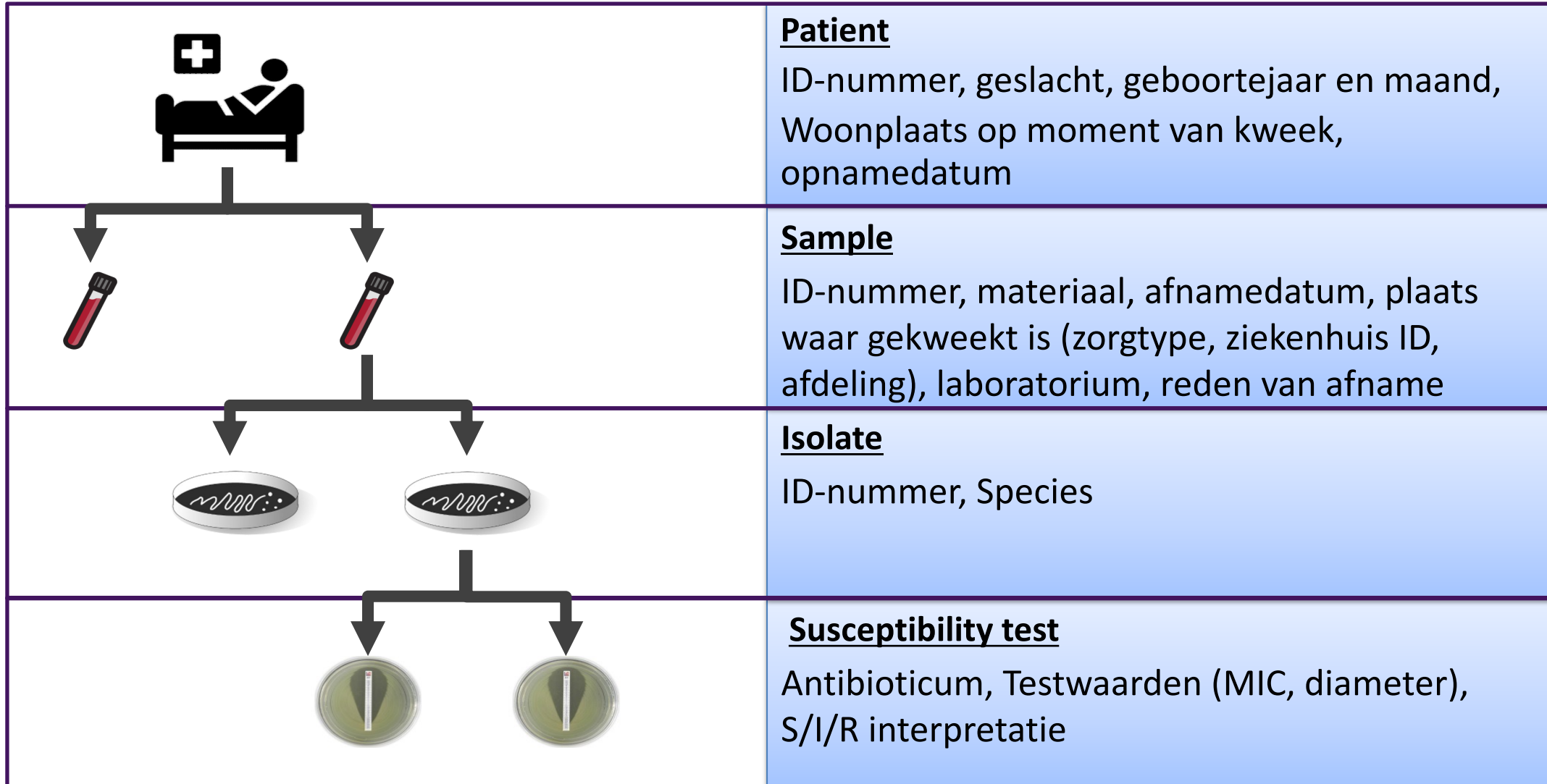
- › Alle positieve kweken met een antibiogram

- › Klinisch relevante micro-organismen
 - Bacteriën
 - Candida
 - Aspergillus

- › Alle opeenvolgende kweken per patient
 - Onderscheid tussen diagnostische en screeningskweken

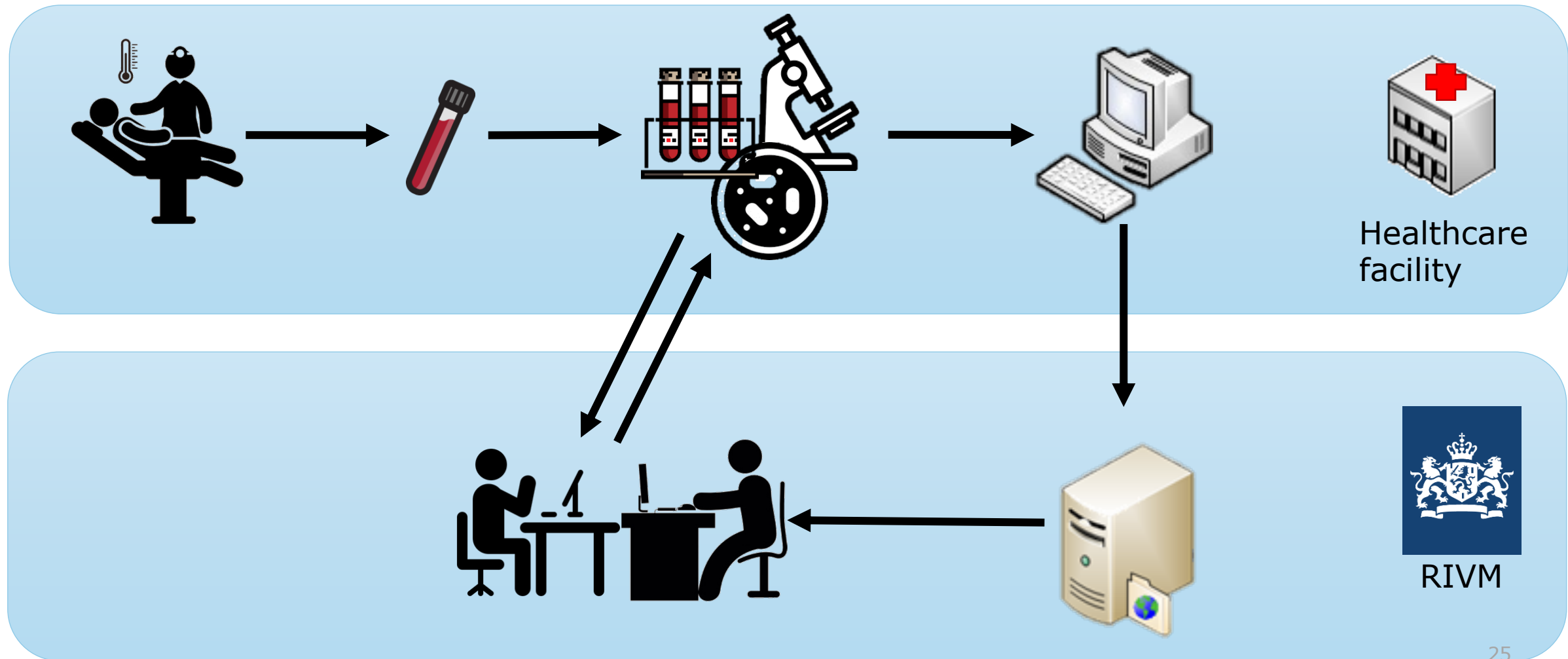


Verzamelde variabelen





Data-flow in ISIS-AR



Standaardisatie codering



Labnumber	lab code	lab desc	ISIS-AR code
2	VA5	VANCOMYCIN	vanc
2	VAN	VANCOMYCINE	vanc
12	Vancomycine	Vancomycine	vanc
12	Vancomycine30	Vancomycine	vanc
13	VA	Vancomycine	vanc
16	VAN5	Vancomycine 5	vanc
16	VAN70	Vancomycine 70	vanc
16	VAN	Vancomycine	vanc
16	VAN-E	vancomycine	vanc
18	Vancomycine	Vancomycine	vanc
20	VA	Vancomycine	vanc
22	VACO	vancomycine confirmatie etest	vanc
25	Evanc	Evanc	vanc
27	136	Vancomycine e-test	vanc
27	13	Vancomycine	vanc
28	VANC	VANCOMYCINE	vanc
30	VANCOL	vanco low	vanc
30	VANCOM	vancomycine	vanc
31	VANCOB	vancomycine*	vanc
31	VANCOL	vanco low	vanc
31	VANCOM	vancomycine	vanc
32	VAN	Vancomycine	vanc
33	VANe	Vancomycine E-test (E-test)	vanc
33	VANv	Vancomycine Vitek2 (MIC)	vanc
33	VAN	Vancomycine	vanc
34	VANCO	Vancomycine	vanc
37	VANCOL	vanco low	vanc
37	VANCOM	vancomycine	vanc
39	VAN	Vancomycine	vanc
39	VAN 5	Vancomycine	vanc
39	VAN 70	Vancomycine	vanc
41	vanco	vancomycine	vanc
41	vanco_E	vancomycine E-test	vanc
46	Vanc	Vancomycine	vanc
47	VAC	Vancomycin	vanc
47	VAN	Vancomycine (E-test)	vanc
49	MVAN	Vancomycine (MIC-test)	vanc
49	VAND	Vancomycine (mm)	vanc
53	VAN	Vancomycin	vanc



Nieuwe ontwikkeling

- > Aanlevering van standaard coderingen: eenheid van taal
 - SNOMED
 - LOINC

- > Data aanlevering door middel van HL-7 berichten
 - Gestandaardiseerde communicatie tussen laboratoria en RIVM of onderling
 - Meer realtime



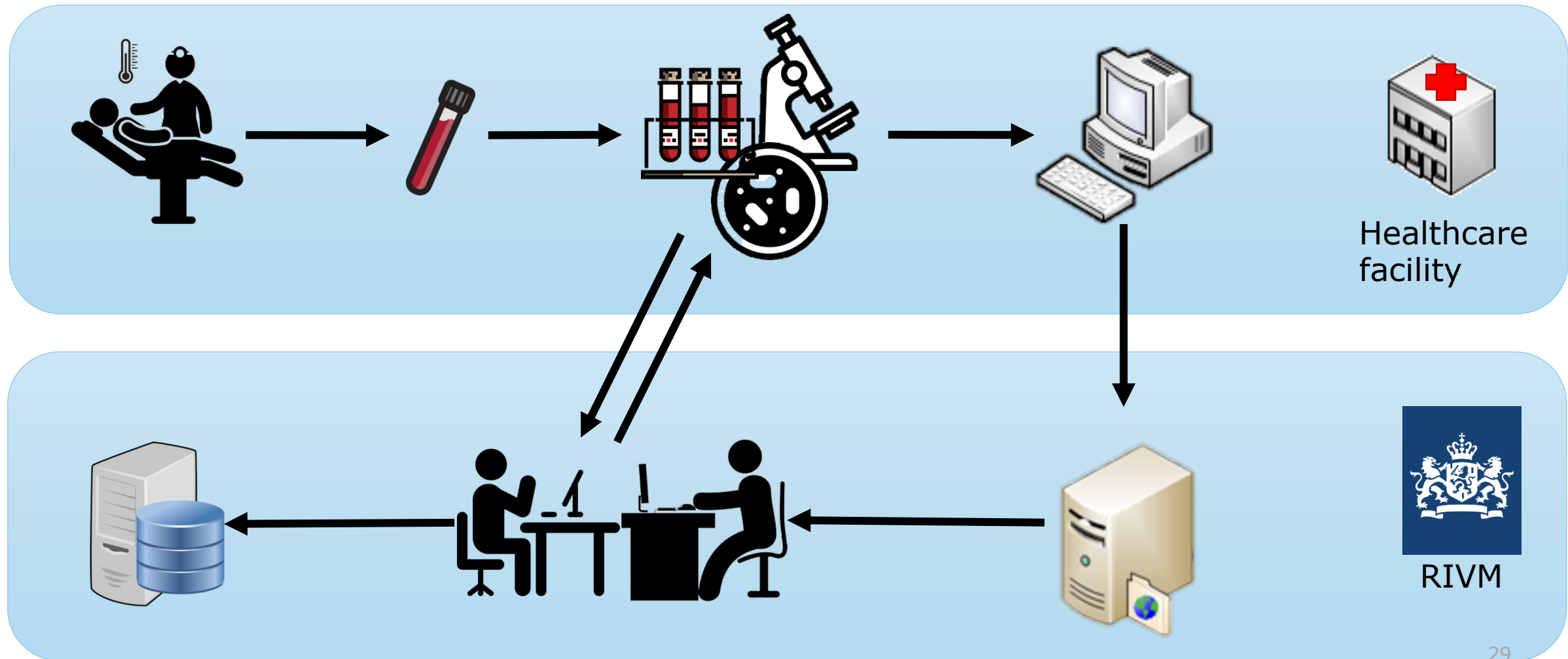
Kwaliteitscontrole en controle BRMO's



- > Controle op opvallende patronen
- > Controle op missende data
- > Aanmaak lijst met bijzonder resistente microorganismen



Data-flow in ISIS-AR





Berekening van resistentiepercentages

- › Patienten met een resistente kweek
- › ten opzichte van van alle patienten met een positieve kweek van hetzelfde species





Minimalisatie van bias

Keuze	Reden
1 ^e isolaat per patiënt per organisme per kalenderjaar	Multiple testing
Alleen diagnostische isolaten	Selectie- en kweekbias
Alleen labs waar minstens 50% van de isolaten getest is	Bias door bijtesten
Herinterpretatie MIC waarden volgens EUCAST	Standaardisatie en trendbreuk door wisseling breekpunten
Alleen laboratoria die continu gerapporteerd hebben gedurende de gehele tijdsperiode	Trendbreuk door toevoeging ander type lab



Rapportage



Jaarlijks
rapport



Webinterface



Analyse op
verzoek



Data op verzoek



Wetenschappelijk
onderzoek



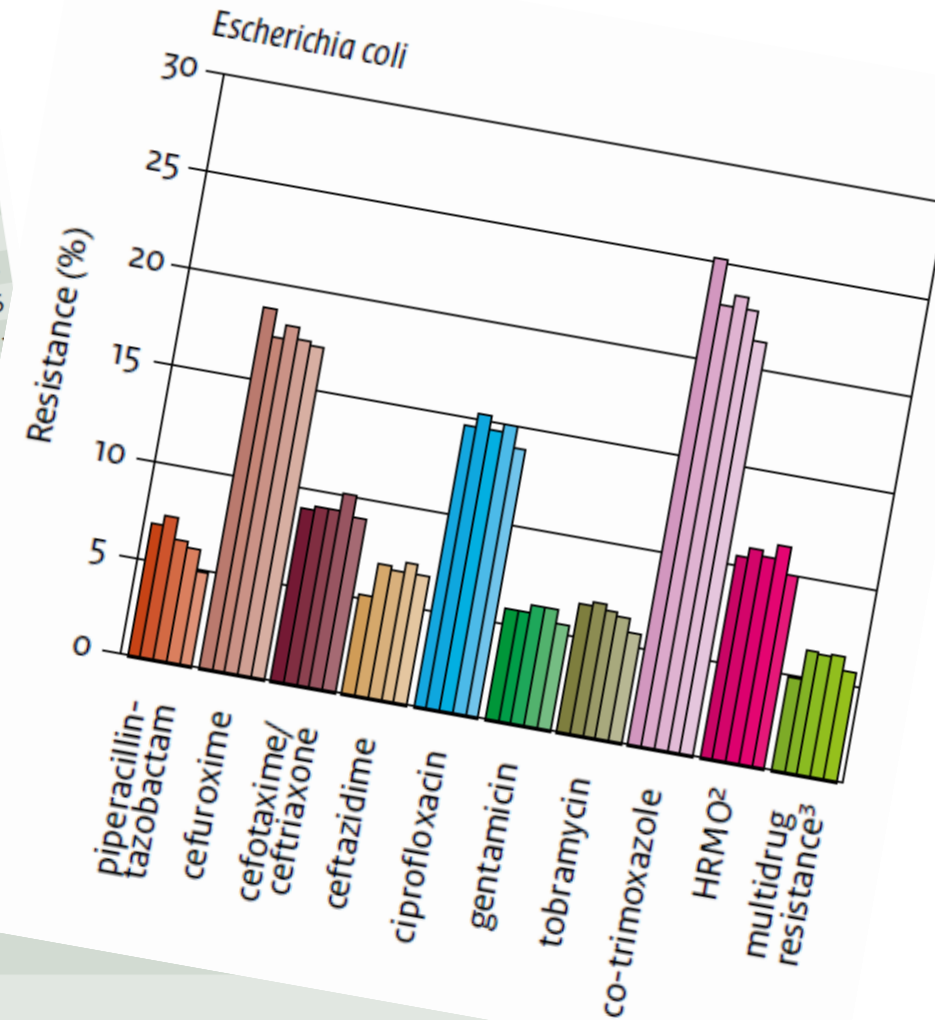
Internationaal

Nethmap



Table 4.3.3.2 Resistance levels (%) among diagnostic isolates of *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *E. cloacae* complex, *P. aeruginosa*, and *Acinetobacter* spp. from patients admitted to intensive care units, ISIS-AR 2020

Antibiotic	<i>E. coli</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>P. mirabilis</i>	<i>E. cloacae</i> complex	<i>P. aeruginosa</i>	<i>Acinetobacter</i> spp.
amoxicillin/ampicillin	45	25	-	23	-	-
co-amoxiclav ¹ - non-uuti	37	13	-	7	-	12
piperacillin-tazobactam	5	21	-	0	-	-
cefuroxime	17	14	-	0	-	7
cefotaxime/ceftriaxone	9	12	-	0	0	3
ceftazidime	7	0	-	0	-	6
meropenem/imipenem	0	-	-	-	-	10
meropenem	-	-	-	13	6	-
imipenem	14	7	14	6	7	3
ciprofloxacin	5	9	7	5	6	-
gentamicin	6	13	9	25	5	-
tobramycin	21	-	13	25	5	-
co-trimoxazole	-	-	6	3	-	-
Empiric therapy combinations						
gentamicin + co-amoxiclav - non-uuti	5	6	6	1	-	-
gentamicin + cefuroxime	3	6	6	0	-	1
gentamicin + cefotaxime/ceftriaxone	2	-	-	-	-	2
tobramycin + ceftazidime	-	-	-	-	-	-
tobramycin + ciprofloxacin	-	11	-	3	-	-
tobramycin + co-amoxiclav - non-uuti	10	12	-	0	-	-
gentamicin + co-amoxiclav - non-uuti	7	10	-	0	-	-



- 10 Significant and clinically relevant increasing trend since 2016
- 10 Significant and clinically relevant decreasing trend since 2016
- 10 No significant and clinically relevant time trend

(For the definition of a clinically relevant trend see section 4.1.1)



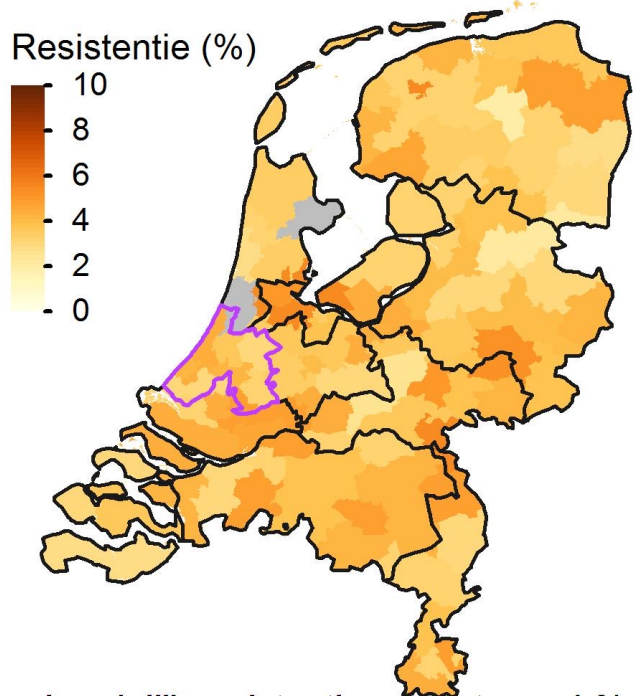
Regionaal

- › Regionale resistenties voor huisartspatiënten in Nethmap
- › 2-jaarlijks regionaal rapport
 - In overleg met REC-ers
 - Geaggregeerde resistentiepercentages per regionaal zorgnetwerk



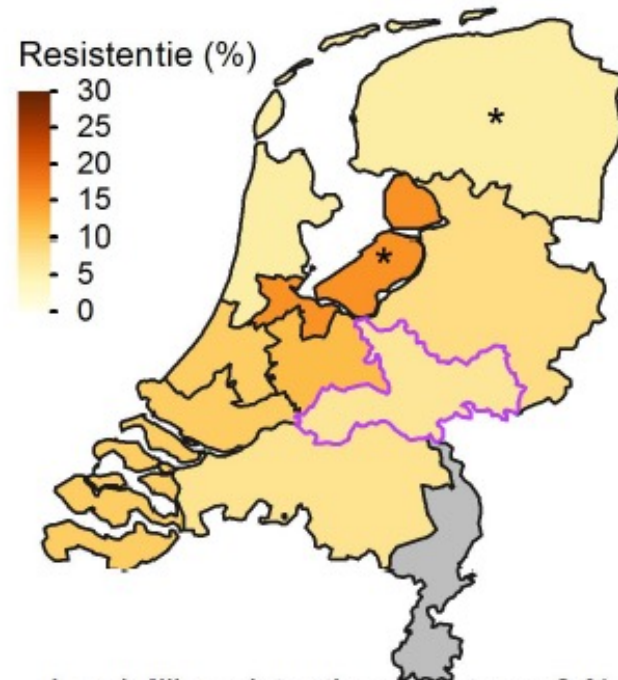
Regionaal

3e generatie cefalosporines

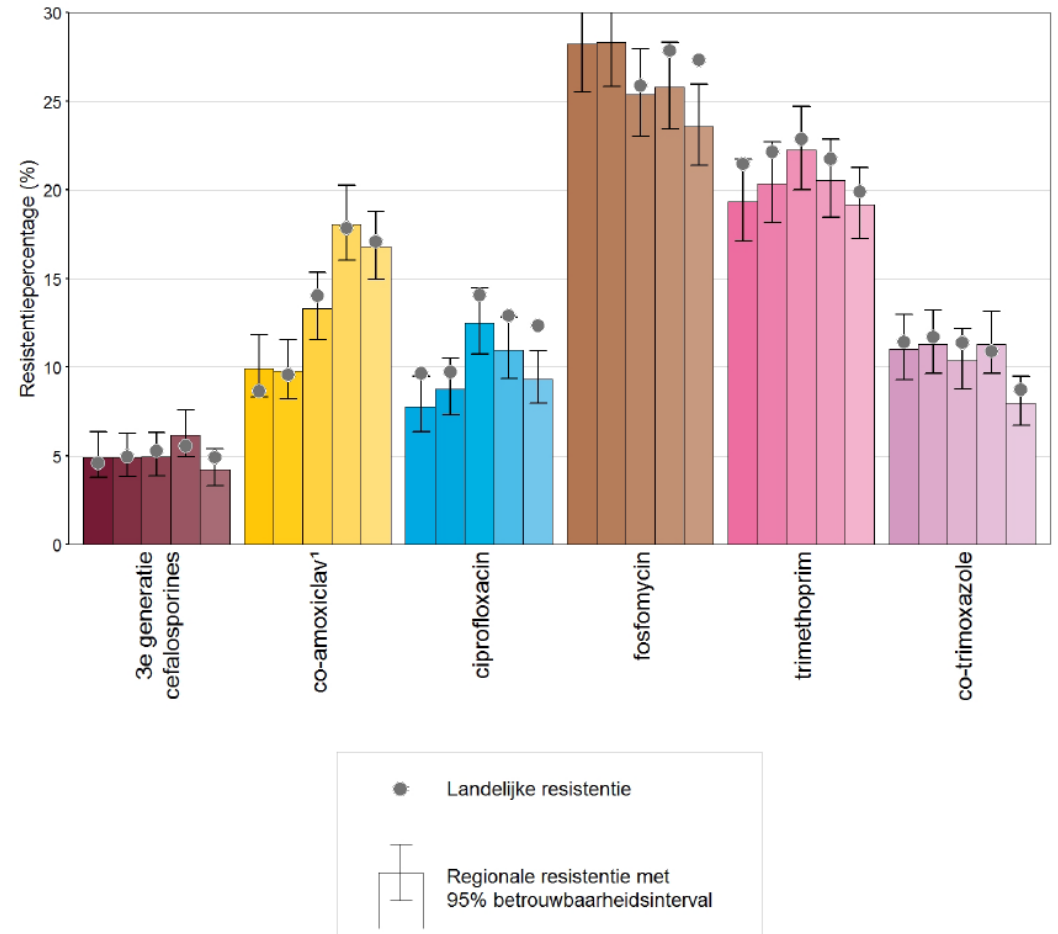


Landelijk resistentiepercentage: 4 %
Regionaal resistentiepercentage: 4 %

3e generatie cefalosporines¹



Landelijk resistentiepercentage: 9 %
Regionaal resistentiepercentage: 7 %





Webinterface

- › Interface voor informatie uit database ISIS-AR
- › Opgezet ten behoeve van spiegelgegevens landelijke resistentie-cijfers
- › Voordelen: Gestandaardiseerd, uniform, goede indicatie landelijke gegevens
- › Gebruik verschoven richting meer specifieke data voor ziekenhuizen (kwartaalrapportages)



Ontwikkeling verbeterde rapportagetool

- › Gebaseerd op evaluatie door en vragen van gebruikers
 - artsen-microbioloog, infectiologen, huisartsen, specialisten
ouderengeneeskunde, DI-ers, RZN
- › Verbeterde berekeningen – herstel 'valkuilen' ISISweb
- › Mogelijkheid tot berekening resistentie per regionaal zorgnetwerk



Samenvattend

- ABR heeft grote gevolgen voor de publieke gezondheid en de patiëntenzorg in zorginstellingen
- Surveillance is een essentieel onderdeel voor beheersing ABR
 - Overzicht van nationale en lokale situatie -> actie
 - Ontwikkeling van richtlijnen en verbeteren patiëntenzorg
- Nationale surveillance biedt de mogelijkheid voor standaardisatie
 - Spiegelgegevens
 - Monitoren voorkomen en trends

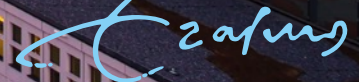


**Nieuwe diagnostiek voor de detectie
van antimicrobiële resistentie
dr. Dimard Foudraine,
AIOS medische microbiologie
Erasmus MC**

Nieuwe diagnostiek voor de detectie van antimicrobiële resistentie

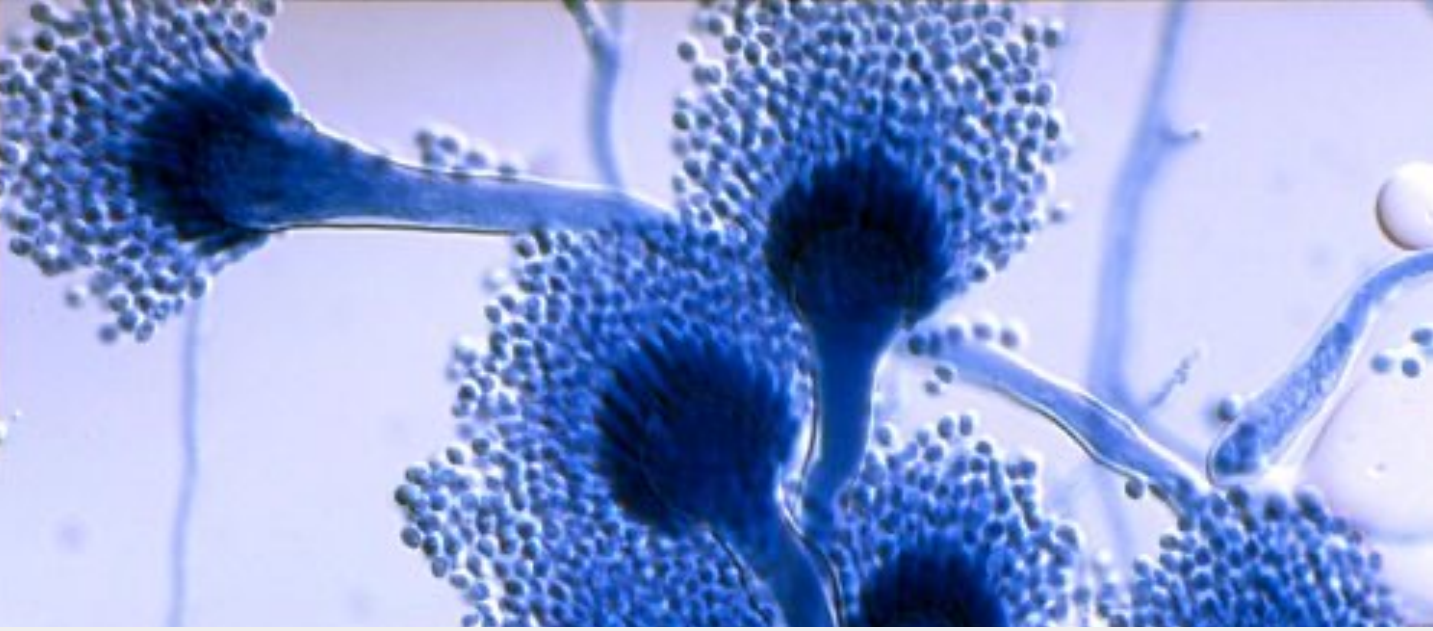
dr. Dimard Foudraine
AIOS medische microbiologie

Erasmus MC
Universitair Medisch Centrum Rotterdam



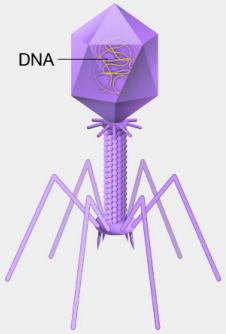
Conflicts of interest

Geen

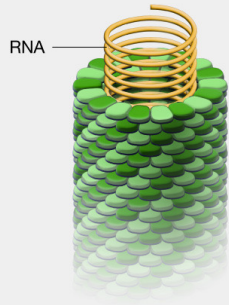


Examples of viruses

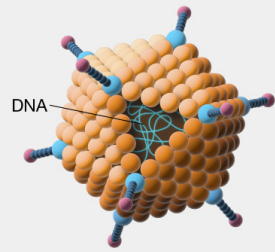
Bacteriophage



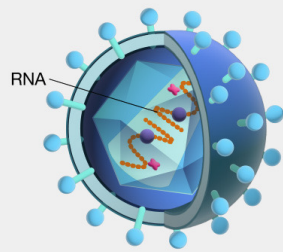
Tobacco mosaic virus

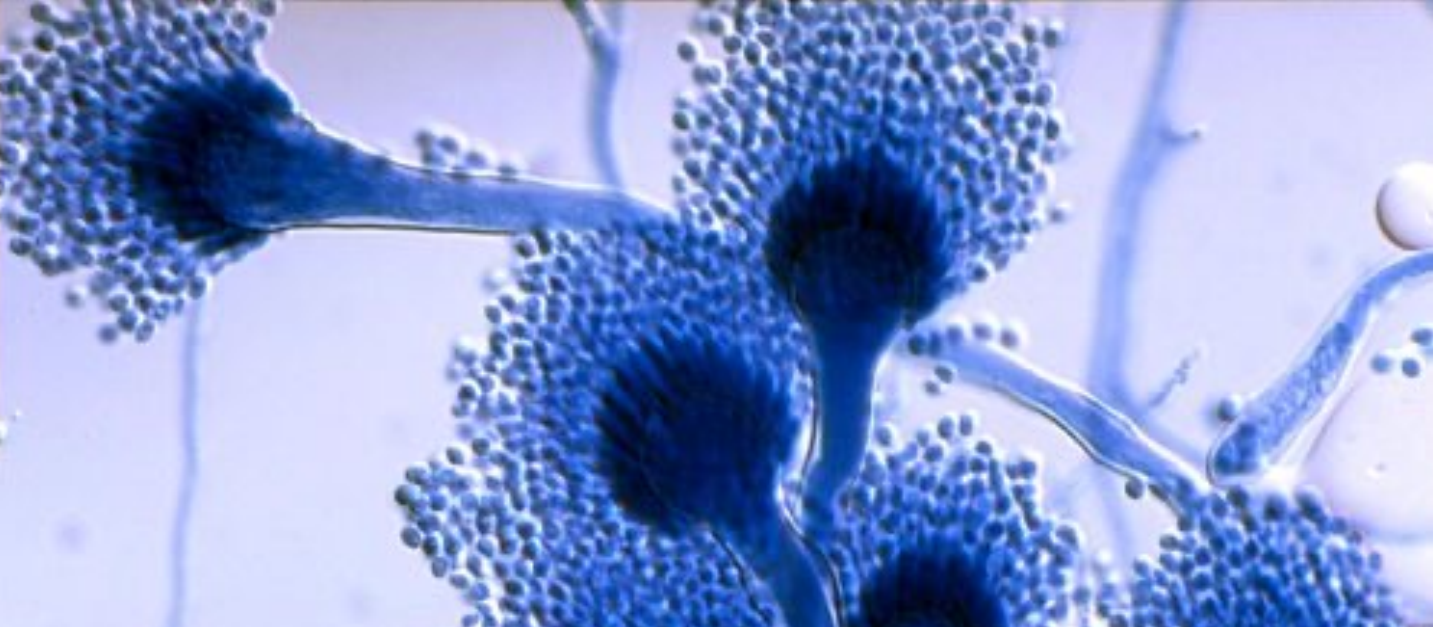


Adenovirus



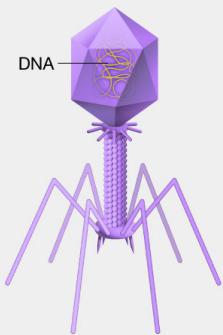
Influenza virus



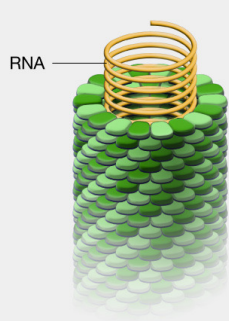


Examples of viruses

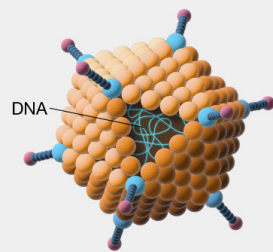
Bacteriophage



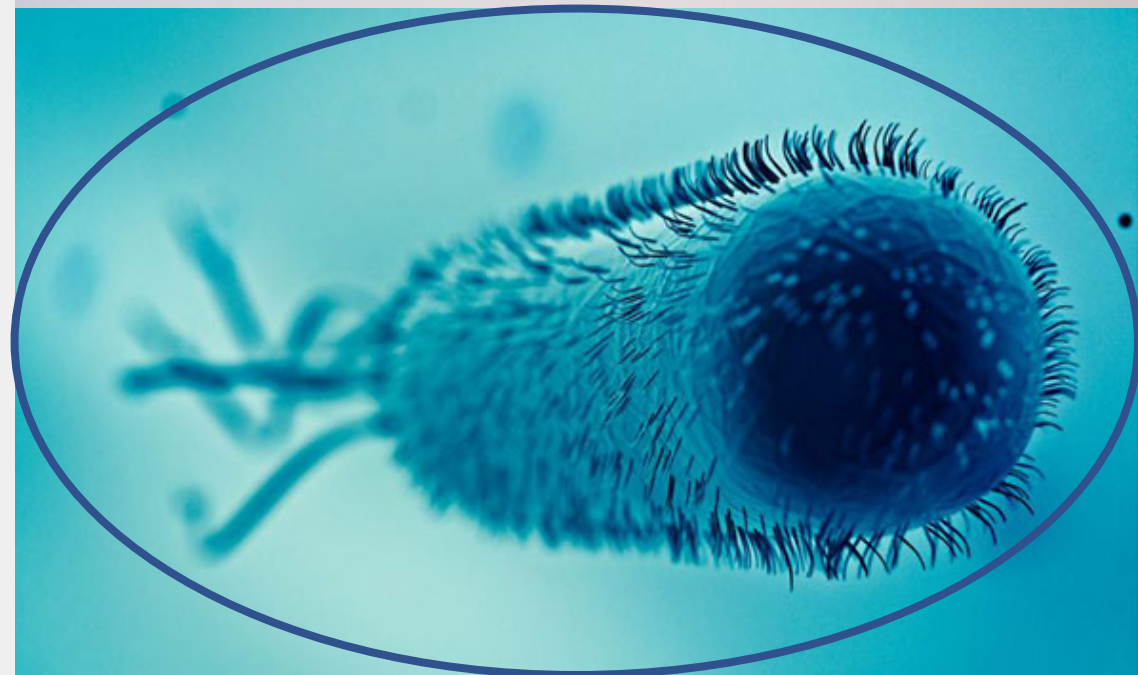
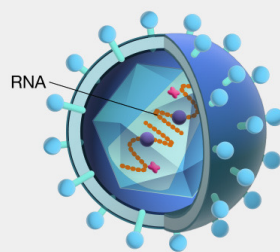
Tobacco mosaic virus



Adenovirus



Influenza virus





World Antimicrobial Awareness Week

18-24 November



**SPREAD AWARENESS
STOP RESISTANCE**



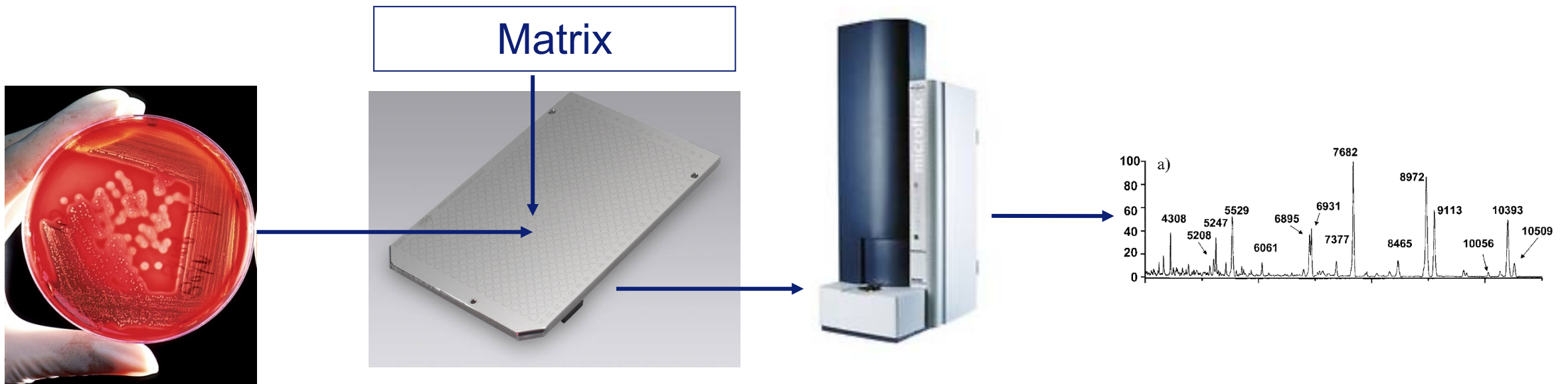
Antimicrobiële resistentie

- Eén van de top 10 “global health threats facing humanity”
- In 2019
 - 1.27 miljoen doden t.g.v. antimicrobiële AMR
 - 4.95 miljoen doden geassocieerd met AMR
- Antimicrobiële resistentie bemoeilijkt de moderne geneeskunde

“Without diagnostics, medicine is blind” – Alain Mérieux

MALDI-TOF massaspectrometer

- Grote bacteriële moleculen worden geïoniseerd d.m.v. een laser waarna ze accelereren in een elektrisch veld en ze op basis van de massa vroeger of later gedetecteerd worden
- Relatieve hoeveelheid eiwit fragmenten worden vergeleken met deze informatie voor andere bacteriën in een database
- Snel, kosteneffectief en weinig arbeidsintensief



Penicillin sensitivity testing 1941, Oxford

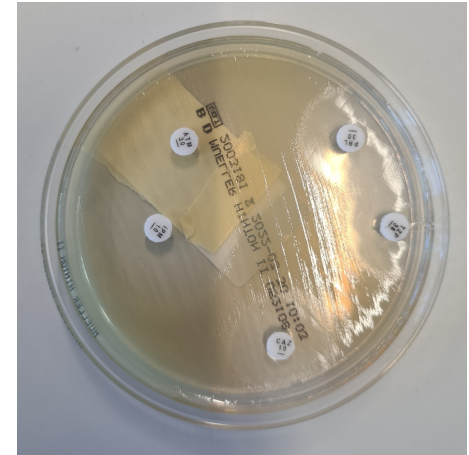


MUSEUM of the
HISTORY of
SCIENCE

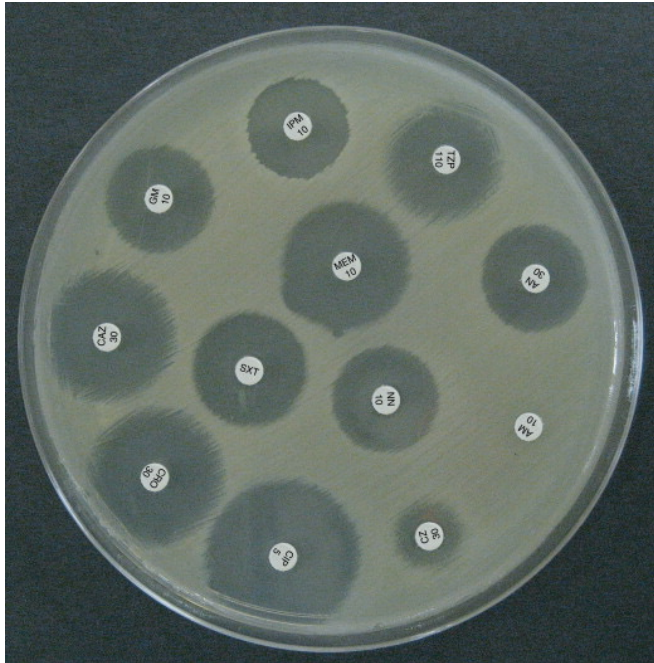
The medical discovery of the
20th century



Gevoeligheidsbepaling middels disk diffusie



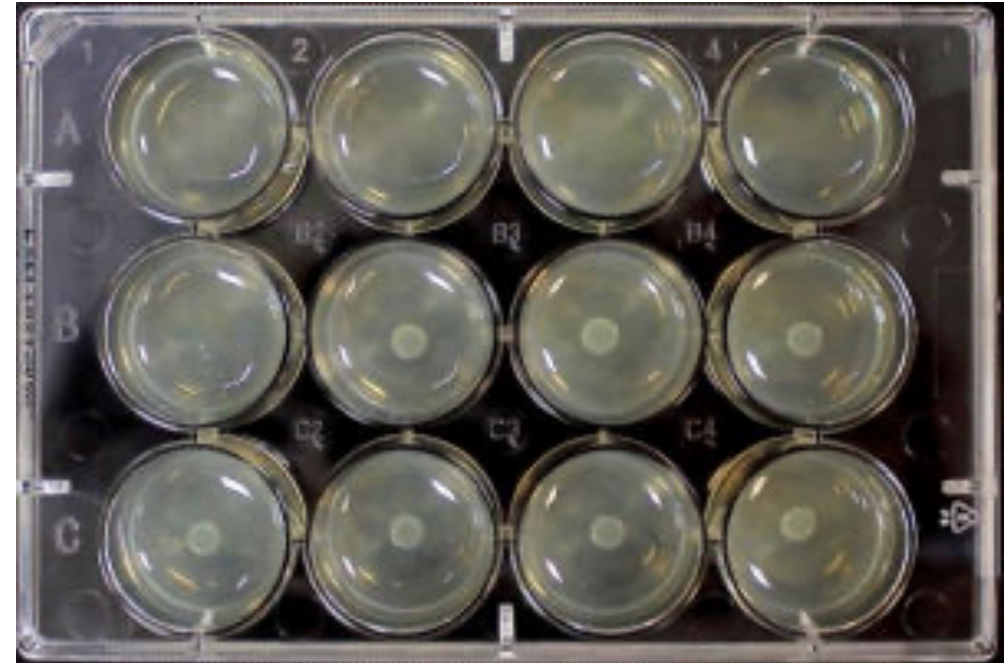
Groei-inhibitie methoden



Disk diffusie



E-test



Microdilutie

Geautomatiseerde groei-inhibitie systemen



Doelen nieuwe diagnostiek

- Bepalingen voor nieuwe antibiotica
- Kortere tijd tot resultaat
- Nauwkeuriger

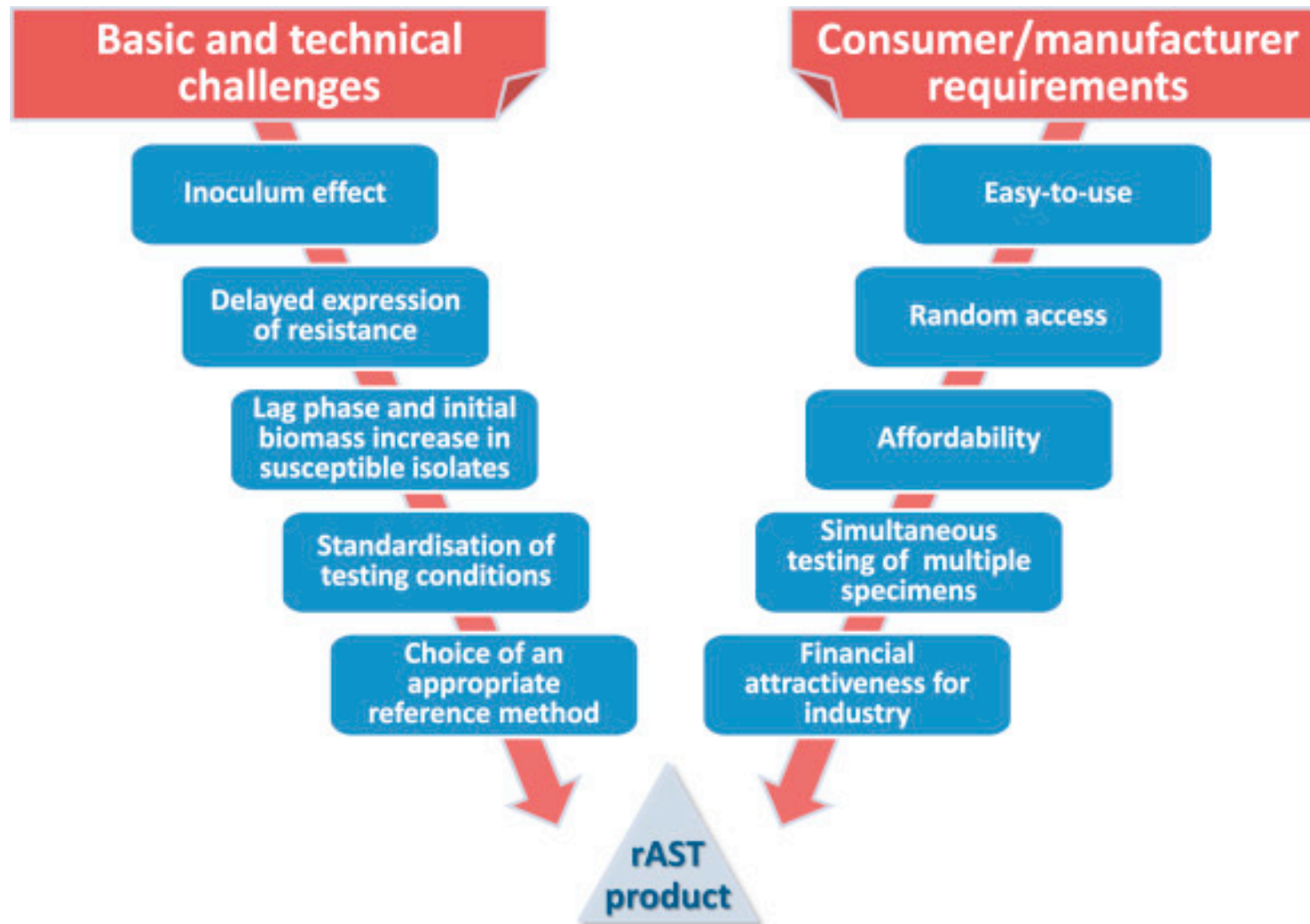
→ Zo snel mogelijk de meest adequate antibiotica in de optimale dosering voor de patiënt

Andere methoden om bacteriële groei vast te stellen

- pH indicator
- Redox indicator
- Microfluidic channel + single cell microscopy growth tracking
- Laser light scattering
- Time-lapse microscopy
- Microbial cell mass measurement
- Isothermal microcalorimetry
- ATP-bioluminescence
- MALDI-TOF MS direct-on-target microdroplet growth assay
- Flow cytometry
- Morphokinetic cellular analysis

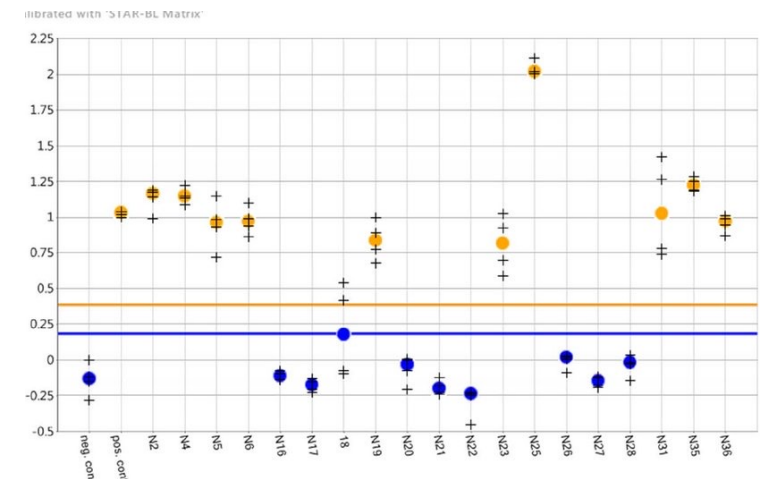
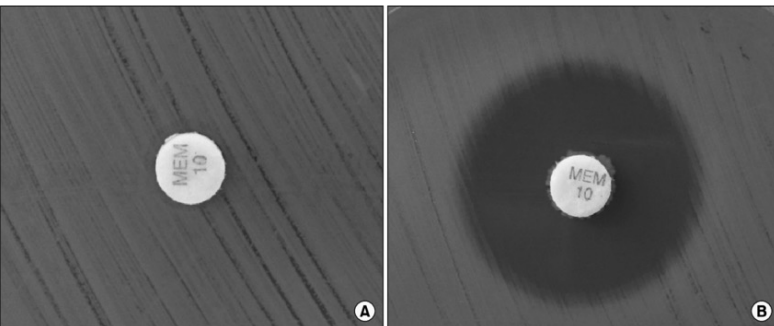


Belemmeringen voor snellere groei-inhibitie methoden



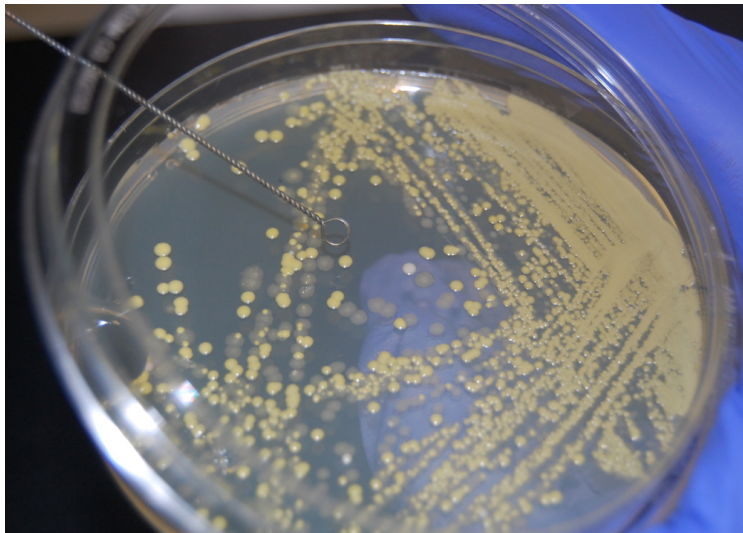
Methoden om het effect van bacteriën op antibiotica waar te nemen

- Carbapenem inactivatie methode (CIM)
- Nordmann/Poirel test
- Afbraakproducten meten met de MALDI-TOF

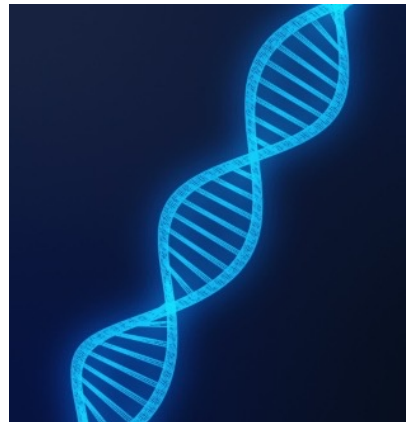
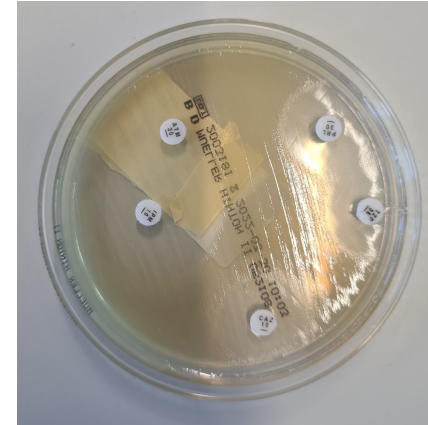
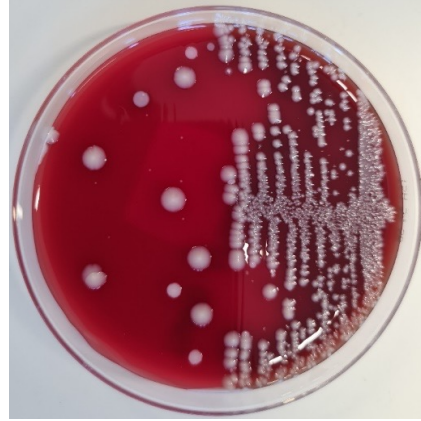
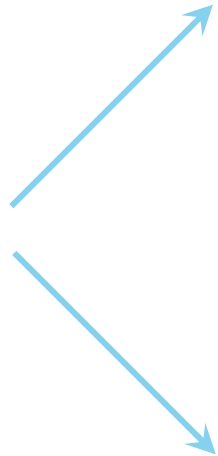


Nadelen van groei-inhibitie methoden

- Vertraging in tijd tot resultaat
- Noodzaak van mono-microbiële kweek of eerst “reinkweken”
- Onzekerheid bij MIC's rond de “intermediaire” categorie
- Niet specifiek of sensitief voor sommige resistentie mechanismen



Directe detectie van resistentiemechanismen i.p.v. groei-inhibitie methoden?



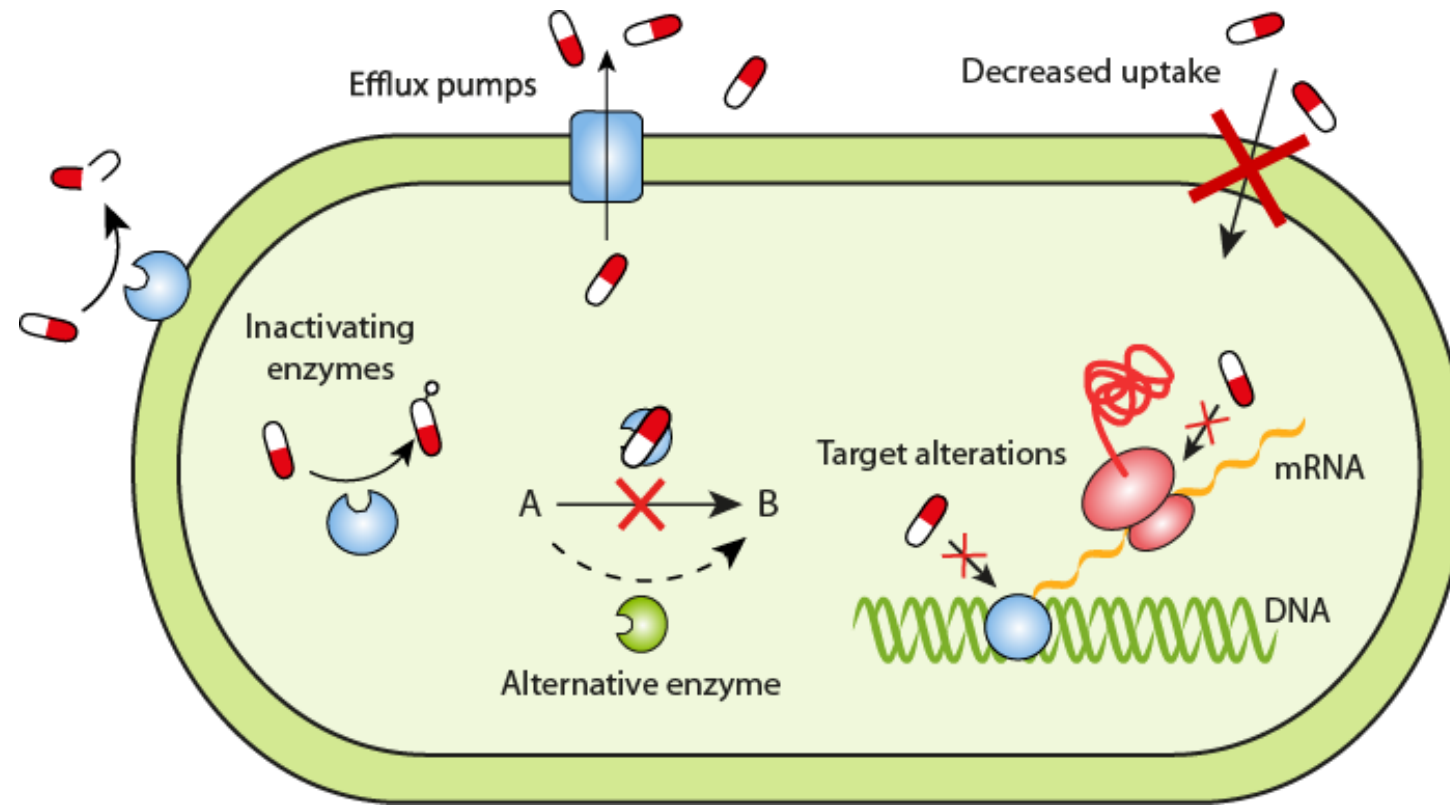
Vraag aan het publiek

Voor welke van deze micro-organismen heeft whole genome sequencing grotendeels de traditionele gevoeligheidsbepaling vervangen?

- a) *Aspergillus fumigatus*
- b) *Francisella tularensis*
- c) *Mycobacterium tuberculosis*
- d) *Pseudomonas aeruginosa*



Bacteriële resistentiemechanismen



Adapted from ReAct. <https://www.reactgroup.org/toolbox/understand/antibiotic-resistance/resistance-mechanisms-in-bacteria/>

Detectie van resistentiemechanismen

- Op DNA niveau
 - PCR
 - Isothermal amplification
 - Whole genome sequencing (WGS)
- Op eiwit niveau
 - Lateral flow assays
 - Massaspectrometrie



Uitdagingen voor WGS

- Tijd tot resultaat
- Kosten
- Sensitiviteit voor afzonderlijke resistentie genen
- Fenotype versus genotype
 - Complexiteit en interactie resistentie mechanismen
 - Geen MIC

Een rol voor hoge-resolutie massaspectrometrie?

[Front Microbiol.](#) 2022; 13: 887420.

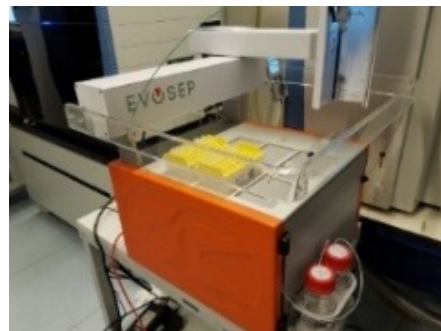
Published online 2022 Jun 22. doi: [10.3389/fmicb.2022.887420](https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.887420)

PMCID: PMC9257628

PMID: [35814653](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35814653/)

Using Targeted Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry to Rapidly Detect β -Lactam, Aminoglycoside, and Fluoroquinolone Resistance Mechanisms in Blood Cultures Growing *E. coli* or *K. pneumoniae*

[Dimard E. Foudraine](#),¹ * [Lennard J. M. Dekker](#),² [Nikolaos Strepis](#),¹ [Stan J. Nispeling](#),¹ [Merel N. Raaphorst](#),¹ [Wendy Kloezen](#),¹ [Piet Colle](#),³ [Annelies Verbon](#),¹ [Corné H. W. Klaassen](#),¹ [Theo M. Luider](#),² and [Wil H. F. Goessens](#)¹



Te detecteren resistentiemechanismen

- Small-spectrum beta-lactamases: SHV, TEM, OXA-1-like
- Extended-spectrum beta-lactamase: CTX-M-1-like
- AmpC-type beta-lactamases: CMY-2-like, chromosomal E. coli AmpC
- Carbapenemases: OXA-48-like, NDM, VIM, KPC
- Aminoglycoside modifying enzymes: AAC(3)-Ia, AAC(3)-II, AAC(3)-IV, AAC(3)-VI, AAC(6')-Ib, ANT(2'')-I and APH(3')-VI
- 16S-RMTases: ArmA, RmtB, RmtC and RmtF
- Quinolone resistance proteins: QnrA, QnrB
- Other quinolone resistance mechanisms: AAC(6')-Ib-cr, QRDR
- Porins: OmpC and OmpF (for E. coli)

Take-home messages

- Gevoeligheids-/resistentiebepalingen zijn van wezenlijk belang
 - Om zo vroeg mogelijk de optimale therapie te bepalen
 - Om tijdig infectiepreventie maatregelen te treffen
 - Voor surveillance en vaststellen van empirisch beleid
- In de toekomst een steeds grotere rol voor moleculaire diagnostiek echter hier zijn nieuwe uitdagingen aan verbonden



Dinerpauze



Uitbraak MRSA MT4627



**dr. Rose Willemze,
AIOS medische microbiologie
Erasmus MC
&**

**drs. Eva Schmid,
arts Maatschappij & Gezondheid,
AIOS infectieziektebestrijding
GGD Rotterdam Rijnmond**



Uitbraak MRSA MT4627 '20-'22



Datum 22 november 2022



Gemeente
Rotterdam

Doel van de presentatie

- Inzicht geven in:
 - de prevalentie en ziektelast van MRSA, met name type MT4627;
 - de behandelbeperkingen;
 - en de acties die ondernomen kunnen worden om MRSA verspreiding te voorkomen.
- Belang samenwerking verschillende stakeholders illustreren aan de hand van een MRSA uitbraak.



MRSA

- *Staphylococcus aureus* (gram-positieve bacterie)
- Sommige meticilline-resistent (MRSA)
 - *HA – MRSA, CA – MRSA en LA - MRSA*
- Besmettingsweg:
 - Direct contact (via handen)
 - Aerogeen (huidschilfers, aerosolen)
 - Secundaire bronnen directe omgeving
- Ziekteverschijnselen:
 - Dragerschap zonder symptomen
 - Huidinfecties
 - Invasieve infecties
 - Toxine gemedieerde ziektebeelden



Meldingsplicht artikel 26 en meldingsplichtige ziekte groep C

- Verschil tussen *S. aureus* (meticilline-gevoelig) en MRSA!

-> *S. aureus* - dragerschap of - infectie is niet meldingsplichtig. Als zich in een instelling waar kwetsbare personen verblijven meerdere gevallen met klachten en symptomen passend bij een *S. aureus*-infectie voordoen, kan er sprake zijn van meldingsplicht op basis van **artikel 26** van de Wet publieke gezondheid.

-> **MRSA meldingsplicht groep C**: bij 2 of meer personen met MRSA-infecties buiten het ziekenhuis met een door het laboratorium bevestigde MRSA-infectie.

Lab stuurt gekweekte stammen naar RIVM (IDS) op voor typering.

Meldingsplichtige ziekten

De meldingsplichtige ziekten zijn verdeeld over de groepen A, B1, B2 en C. De groepen A, B1 en B2 zijn opgenomen in de Wet publieke gezondheid (WPG).

Groep A

- gedwongen opname tot isolatie of thuisisolatie
- gedwongen onderzoek
- gedwongen quarantaine (inclusief medisch toezicht)
- verbod van beroepsuitoefening

Groep B1

- gedwongen opname tot isolatie of thuisisolatie
- gedwongen onderzoek
- verbod op beroepsuitoefening

Meldingsplichtige ziekten

Groep B2

- Verbod op beroepsuitoefening.

Groep C

- Dwingende maatregelen kunnen niet opgelegd worden.



Maatregelen MRSA – Meldingsplichtige ziekte groep C

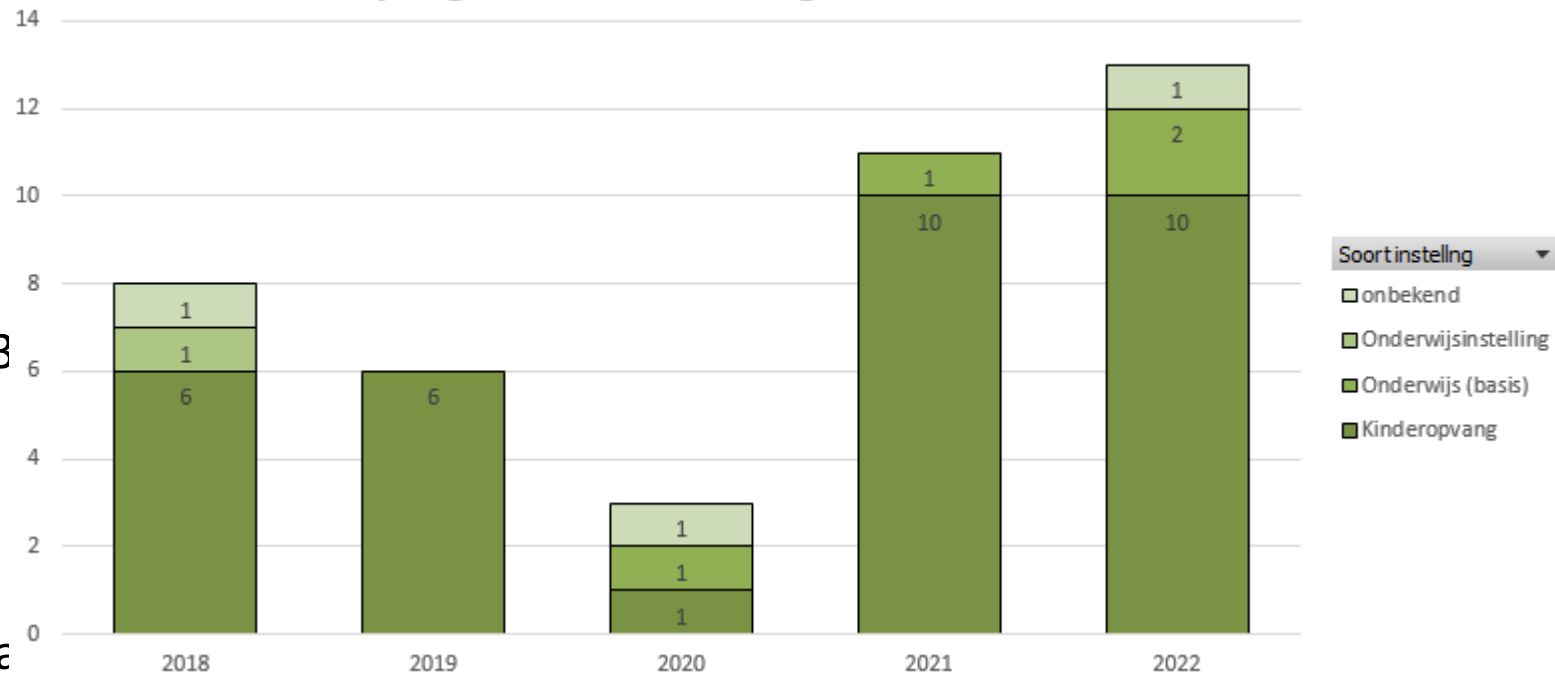
MRSA-infectie (clusters buiten het ziekenhuis) is een meldingsplichtige ziekte groep C.

Meldingsplicht van een cluster van MRSA-infecties buiten het ziekenhuis geldt wanneer er sprake is van **2 of meer personen** met een door het laboratorium bevestigde MRSA-infectie bij wie:

- klinische verschijnselen aanwezig zijn/waren, bijvoorbeeld een abces of luchtweginfectie, én
- de infectie buiten het ziekenhuis is ontstaan, én
- er aanwijzingen zijn voor een onderlinge besmetting of besmetting vanuit een gemeenschappelijk bron.

MRSA

Impetigo artikel 26 meldingen GGD RR



- Percentage dragerschap MSSA: ca. 3
- Percentage MRSA van alle *S. aureus*
- 6 meldingen MRSA bij GGD Rotterdam

- Jaarprevalentie impetigo NIVEL: 11-15 per 1000 inwoners.³
- 3-13 meldingen van impetigo o.b.v. artikel 26 afgelopen jaren bij GGD Rotterdam Rijnmond

[1. Staphylococcus aureus-infecties inclusief MRSA-infecties en -dragerschap | LCI richtlijnen \(rivm.nl\)](#)

[2. NethMap | MARAN | 2022 \(rivm.nl\)](#)

[3. Nivel Zorgregistraties Eerste Lijn: jaarcijfers 2021 en trendcijfers \(nivel.nl\)](#)

MRSA

- Sinds 1989 ontvangt RIVM MRSA isolaten van diagnostische laboratoria.
Sinds 2008 worden deze aan de hand van MLVA getypeerd (MLVA = multiple locus variable number of tandem repeat analysis).
- Doel:
 - Het vóórkomen van MRSA in kaart te brengen
 - Vaststellen van verspreiding van MRSA binnen, tussen en buiten zorginstellingen
- Meest voorkomende MLVA cluster: MC0398 (geassocieerd met de veehouderij)

Introductie uitbraak MRSA MLVA type MT4627

- CA-MRSA zijn vaak virulenter
- MRSA MLVA-type MT4627 (MC0030)
- Bevat genen die voor meerdere exotoxines coderen waaronder exfoliatieve toxines, geassocieerd met impetigo en 'staphylococcal scalded skin syndrome' (SSSS) en bulleuze impetigo



- Naast resistentie voor beta-lactam antibiotica, ook resistent voor fusidinezuur, erytromycine clindamycine en cotrimoxazol

Doel bestrijding: introductie in de zorg voorkomen (search en destroy bij zorgmedewerkers) en verspreiding onder de bevolking indammen.

Vraag

Welke behandelopties zijn er voor een infectie met MRSA MT4627?

- a. Flucloxacilline oraal
- b. Amoxicilline/clavulaanzuur oraal
- c. Mupirocine zalf
- d. Fusidinezuur zalf
- e. Claritromycine oraal



Behandelrichtlijnen

NHG standaard – Bacteriële huidinfecties

Impetigo vulgaris (crustosa of bullosa): vesikels en pustels of blaren, exsudatieve honinggele korsten op erythemateuze bodem

1. Fusidinezuurcrème 3 dd, max. 2 weken
2. Bij onvoldoende verbetering:
flucloxacilline 4 dd 500 mg en bij kinderen 40 mg/kg/dag, 7 dagen
Bij penicilline-overgevoeligheid:
claritromycine 2 dd 500 mg en bij kinderen 15 mg/kg/dag of
clindamycine 3 dd 600 mg en bij kinderen 20 mg/kg/dag, 7 dagen

Behandelrichtlijnen (2)

SWAB Erasmus MC – Impetigo

≥ 18 jaar		
Prioriteit	Medicatie	Opmerking
	fusidinezuur topicaal maximaal 14 dagen	
	flucloxacilline po 500mg 4x per dag	Bij algemeen ziekzijn of onvoldoende verbetering

Algemene opmerkingen

impetigo vulgaris, impetigo bullosa of impetiginisatie van dermatose of eczeem

Alternatieve orale opties: cotrimoxazol po 960mg 2dd of clindamycine po 600mg 3dd 7 dagen (clindamycine alleen bij bewezen gevoeligheid).

< 18 jaar		
Prioriteit	Medicatie	Opmerking
1e keus	fusidinezuur maximaal 14 dagen	Fusidinezuur 2% topicaal: https://www.kinderformularium.nl/#geneesmiddel/71/fusidinezuur-cutaan
2e keus	mupirocin maximaal 10 dagen	Mupirocin: https://www.kinderformularium.nl/#geneesmiddel/73/mupirocin .

< 18 jaar		
Indicaties: Bij algemeen ziekzijn of onvoldoende verbetering.		
Prioriteit	Medicatie	Opmerking
1e keus	flucloxacilline po 7 dagen	Dosis flucloxacilline: https://www.kinderformularium.nl/geneesmiddel/319/flucloxacilline . Dosereren conform "Indicatie: Infecties". NB: alleen indien patiënt capsules kan slikken, gezien onacceptabele smaak flucloxacilline suspensie.

< 18 jaar		
Indicaties: Bij algemeen ziekzijn of onvoldoende verbetering.		
Prioriteit	Medicatie	Opmerking
1e keus alternatief	amoxicilline + clavulaanzuur po 7 dagen	Dosis amoxicilline + clavulaanzuur: https://www.kinderformularium.nl/geneesmiddel/307/amoxicilline-clavulaanzuur

< 18 jaar		
Indicaties: Bij penicilline allergie		
Prioriteit	Medicatie	Opmerking
2e keus	cotrimoxazol (trimethoprim + sulfamethoxazol) po	Dosis cotrimoxazol: https://www.kinderformularium.nl/geneesmiddel/314/cotrimoxazol-sulfamethoxazol-trimethoprim
3e keus	azitromycine po	Dosis

Historie uitbraak MRSA MT4627

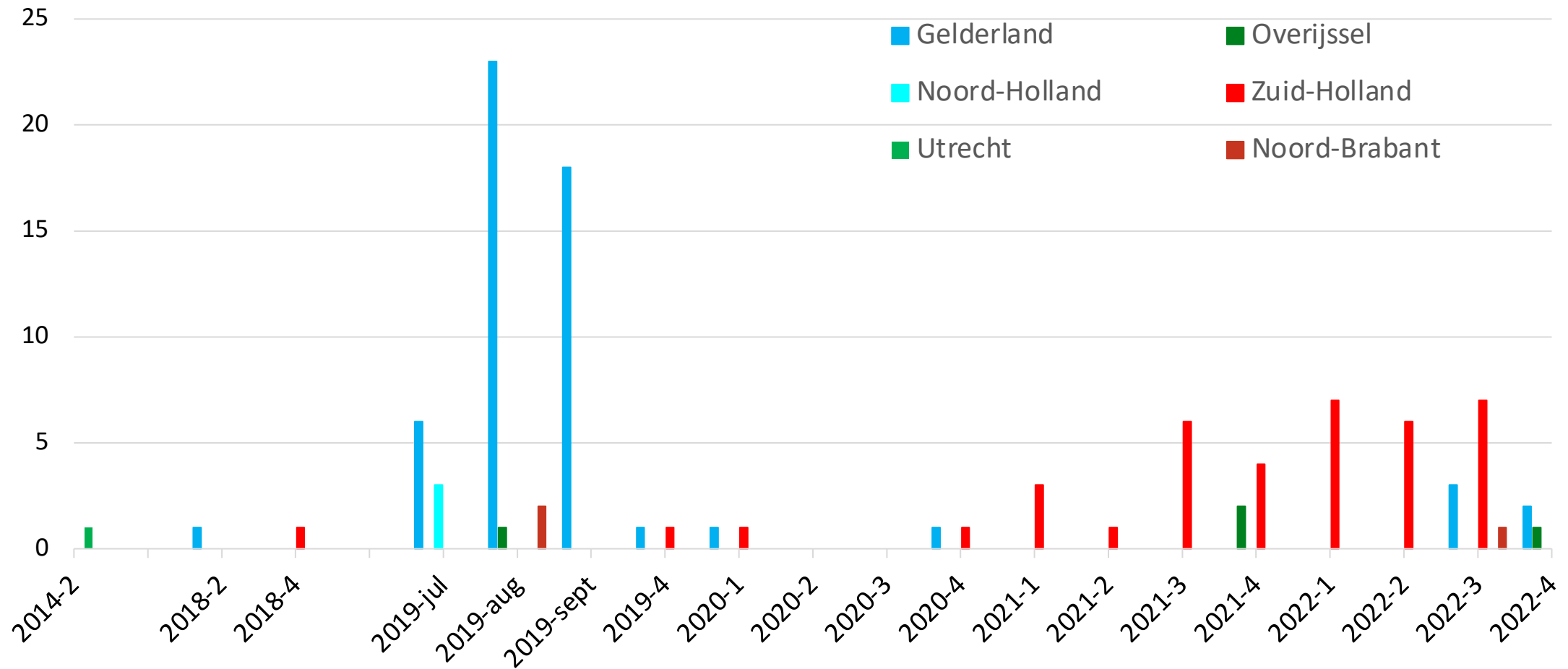
Historie uitbraak MRSA MLVA MT4627

- Najaar 2019 uitbraak in het oosten (n=55) van het land, en enkele gelinkte gevallen in regio Amsterdam.
- Op initiatief van de GGD en artsen-microbioloog is een intensiever kweekbeleid ingezet en de behandeladviezen werden aangepast op geleide van de resistentiebepaling.
- Vooral kinderen, geen ziekenhuisopnames, veelal huidinfecties.

Table 1. Characteristics of 55 MRSA MLVA-type MT4627 cases

	Characteristics	
	n	%
Median age [IQR]	6 [4:9]	
Gender (% female)	24	44%
infection	46	84%
Location of infection		
Skin	46	100%
Origin		
hospital	2	4%
General practitioner	53	96%
Independent living	53	100%
Profession with direct patient care	3	6%

Aantal MRSA MLVA MT4627 per kwartaal



Huidige uitbraak Zuid-Holland

33 cases regio Zuid-Holland waarvan 27 in regio Rotterdam-Rijnmond

Huidige stand van zaken

- Bij 26/27 cases volledig of gedeeltelijk BCO verricht
- Bij 1/27 cases geen BCO verricht (telefoon wordt niet opgenomen)
- Betreft 13 kinderen en 14 volwassenen

- 11/27 cases zijn gelinkt aan gemeente X, hiervan;
 - 4 cases behoren tot één gezin
 - 1 kind van bovenstaande gezin is gelinkt aan gastouder uit dezelfde gemeente
 - 6 losse cases
- 8/27 cases zijn gelinkt aan gemeente Y, hiervan;
 - Deze cases zijn verdeeld over 2 verschillende gezinnen
- 8/27 cases niet behorend tot gemeente X of Y, hiervan behoren 5 cases tot zelfde gezin.
- Gemeente X & gemeente Y zijn twee aangrenzende gemeenten binnen regio Rotterdam-Rijnmond, tussen de cases van deze twee gemeenten is geen link gevonden
- Vanuit bron- en contactonderzoek:
 - één basisschool 4 keer naar voren gekomen*
 - één kinderopvang 2 maal naar voren gekomen*

**Hier wordt actie op ondernomen.*

- 2 kinderen opgenomen met SSSS, daarnaast:
 - 16x dragerschap
 - 7x huidinfectie
 - 1x osteomyelitis
 - 1x onbekend

Acties reeds door GGD RR uitgezet

- Twee regionale Outbreak Management Teams gehouden
- Arts-microbiologen en huisartsen regio gealerteerd en acties uitgezet
- BCO (ook retrospectief) als gegevens bekend/toestemming verkregen
- MRSA poli van Maasstad en EMC ingelicht
- Contact met omliggende GGD' en Zuid-Holland in verband met regionale toename

Verzoek acties huisartsen

Bij falen van fusidinezuurcrème en/of orale antibiotica bij huidlaesies:

- MRSA kweken afnemen
- Behandeling switchen naar mupirocine
- Navragen huidlaesies bij personen in huishouden in de afgelopen 6 maanden!
- Indien patiënt en/of huisgenoot werkzaam in zorg/ zorgontvanger/medisch KDV: kweken

Indien er sprake is van MRSA MLVA MT4627:

- Patiënt toestemming vragen om melding bij GGD RR te doen in verband met uitbraak.
- Indien toestemming: melding bij de GGD

Gevraagde acties diagnostische laboratoria in RR

Indien er sprake is van MRSA MLVA MT 4627:

- Bij type MT4627 al bij **1 positieve** uitslag melden na toestemming van patiënt. Dit omdat er sprake is van een grote regionale uitbraak van dit type MRSA en om onderrapportage te voorkomen.
- Er is door de GGD een voorbeeldbrief opgesteld om toestemming te vragen aan patiënt met MRSA om te melden aan de GGD.

Consequenties positieve kweek

- Tijdelijk patiëntgebonden werk niet uitvoeren en/of ander werk
- Potentieel moeilijke (dragerschaps)behandeling
- Hoge kosten kweken en therapie (eigen risico)



Complicerende factoren bij bestrijding van de uitbraak

- Complexe clusterherkenning in onze grote regio: veel HA en laboratoria.
- Mensen worden vaak successievelijk gekweekt, dit geeft delay.
- Na opvragen van uitslagen duurt het soms lang voordat GGD RR uitslagen doorgestuurd krijgt.
- Wisselende medewerking BCO en incomplete informatie door cases in verband met verminderd urgentiegevoel en stigma en schuldgevoel.
- Beperkte menskracht GGD waardoor het soms ook langer bij GGD blijft liggen.

Take home messages

- Deze uitbraak laat belang maar ook knelpunten MRSA bestrijding en samenwerking tussen de verschillende betrokken disciplines zien.
- Meldingsplicht groep C en lange lijntjes leiden vaak tot onderschatting en onderrapportage van CA – MRSA uitbraken.
- Bij kosten – baten analyse kweken bij individu belang publieke gezondheid meewegen.
- Vroege detectie belangrijk voor tijdiger onder controle brengen uitbraak virulente MRSA stam.

Bedankt
voor uw aandacht.

Vragen?



Gemeente
Rotterdam



Nieuwe middelen antibiotica

dr. Laura Dix,
AIOS medische microbiologie
Erasmus MC



RODIN






Laura Dix
AIOS medische microbiologie
Erasmus MC Rotterdam

Nieuwe antibiotica

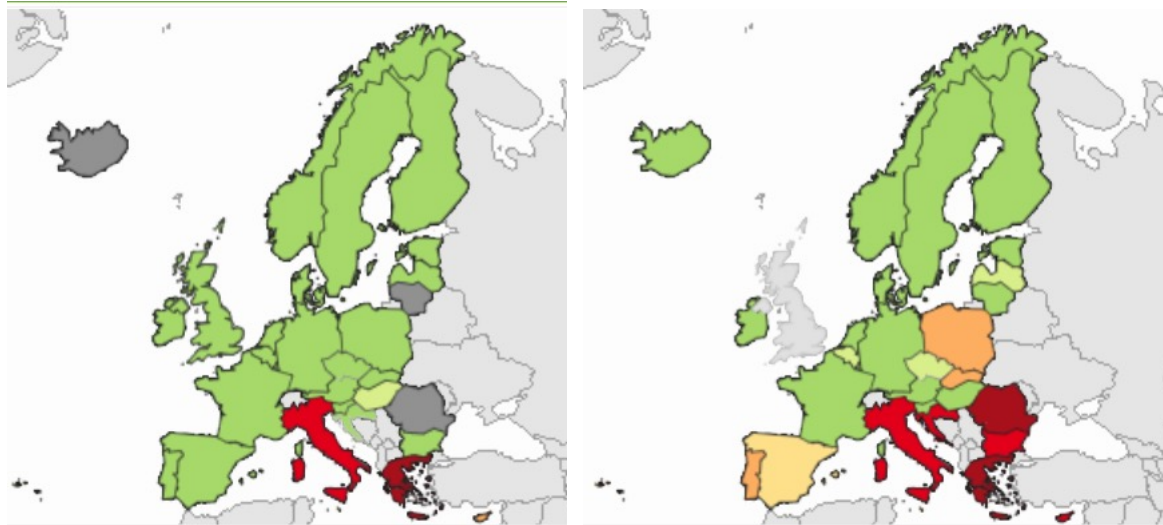


Vraag

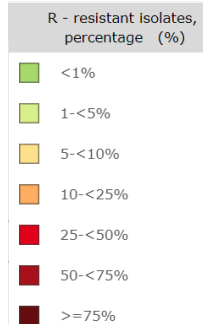
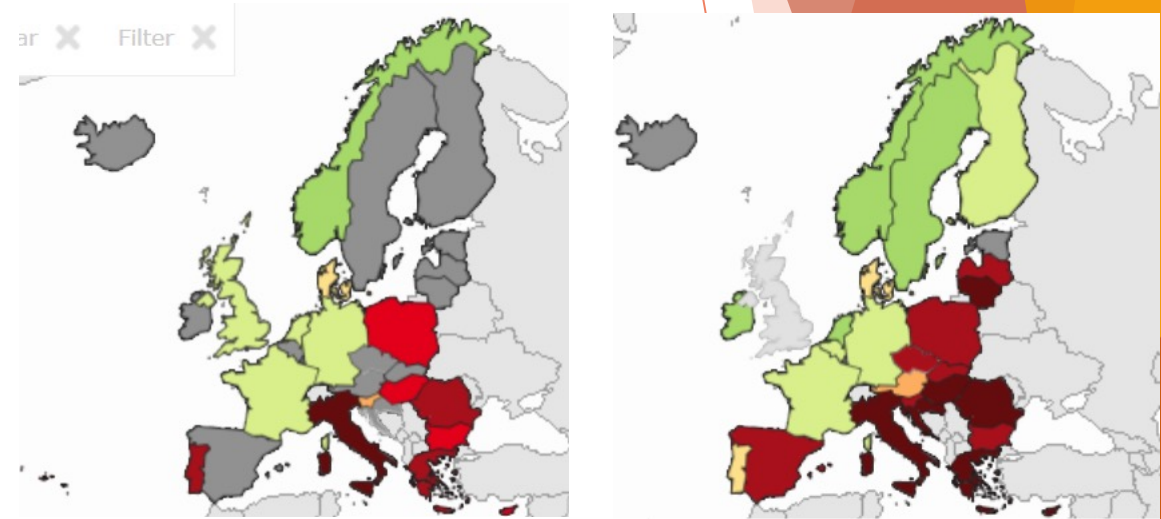
▶ Voor welke bacteriën zou het nuttig zijn om nieuwe antibiotica te ontwikkelen?

- A) *Staphylococcus aureus* 
- B) *Enterococcus faecium* 
- C) *Pseudomonas aeruginosa* 
- D) *Acinetobacter baumannii* complex 
- E) Alle bovenstaande 

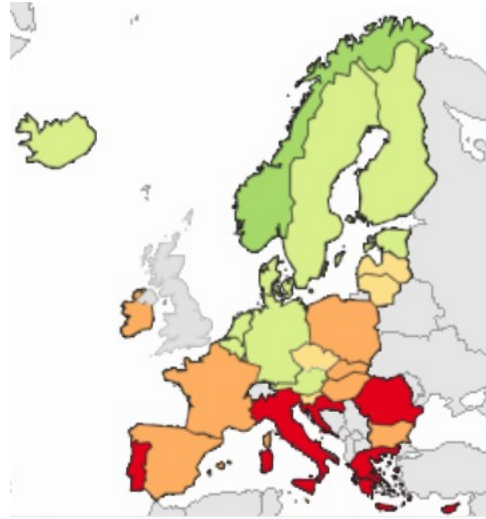
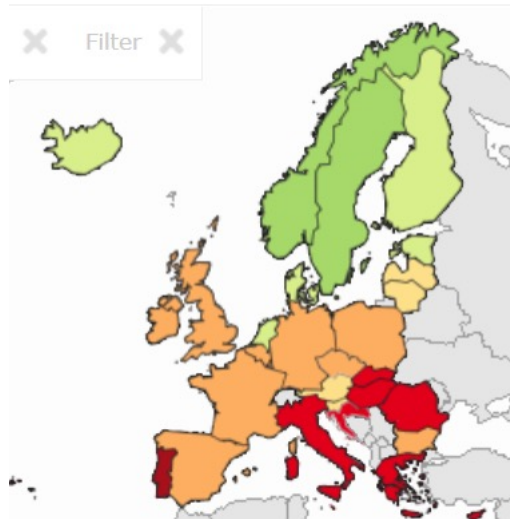
2011→2021 CR K. pneumoniae



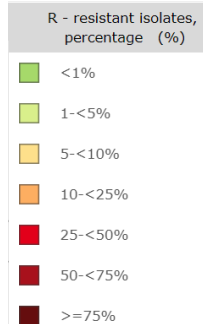
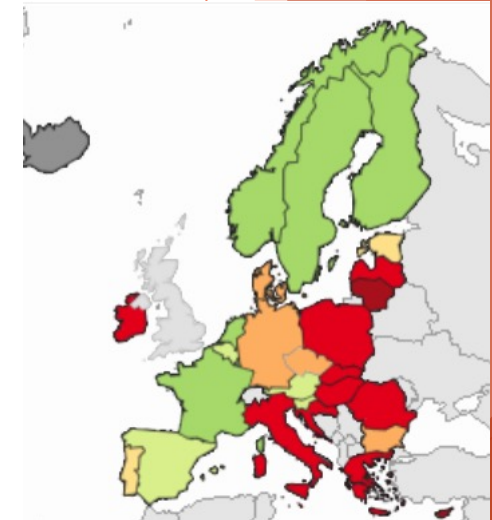
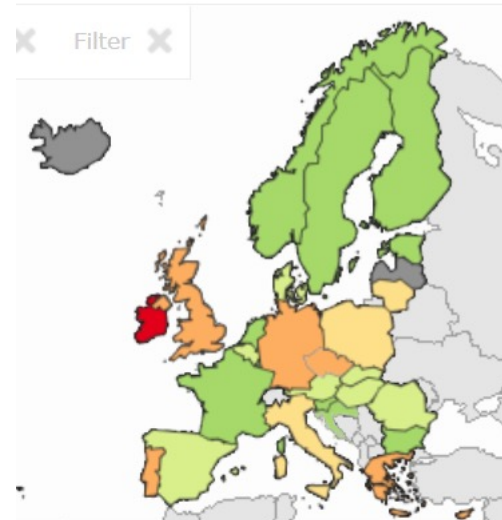
2012→2021 FAC Acinetobacter



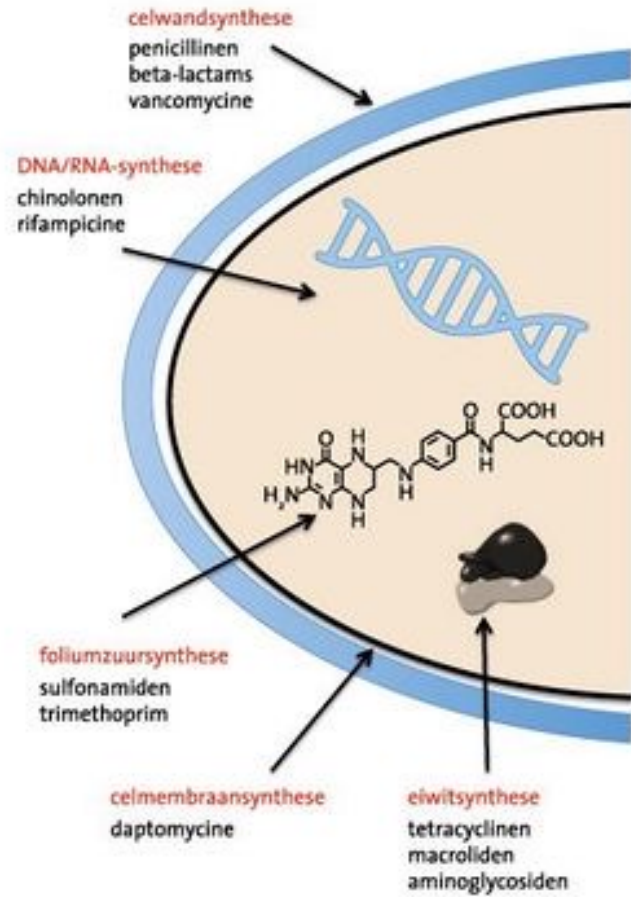
2011→2021 MRSA



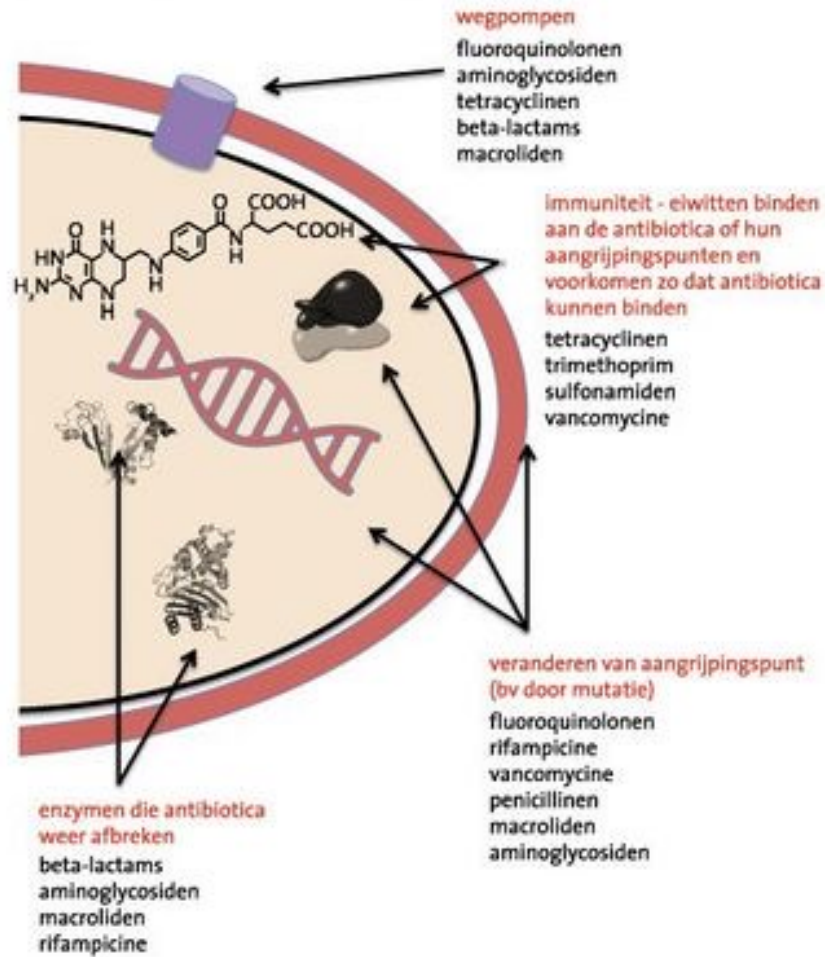
2012→2021 VRE



aangrijpingspunten antibiotica



antibioticaresistentie





Resistentie

Allergie

Interactie

Bijwerkingen

Doseringsfrequentie

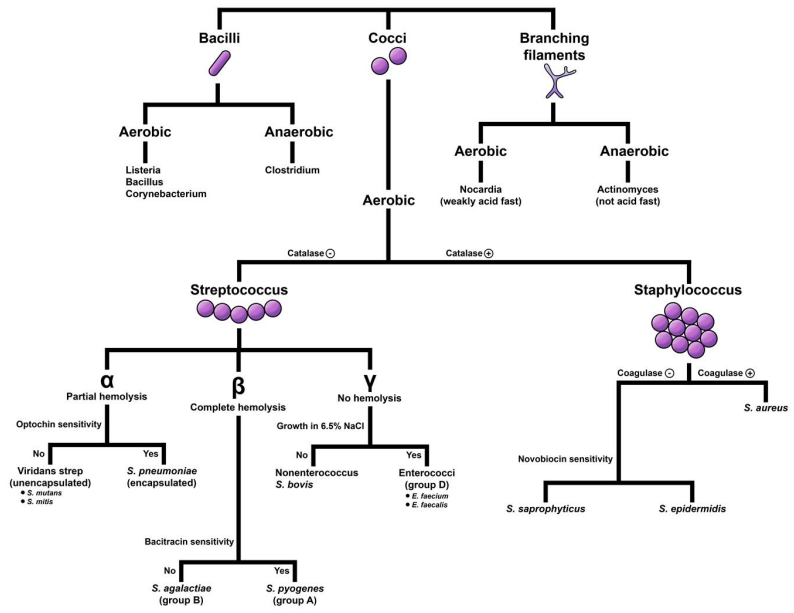
Co-medicatie

Carbapenem-sparend

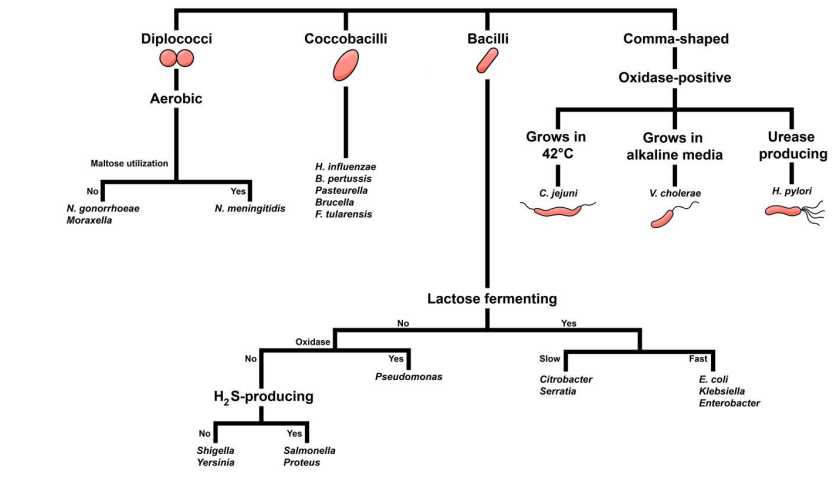
Nieuwe antibiotica

Nieuwe antibiotica

Gram-Positive Bacteria



Gram-Negative Bacteria



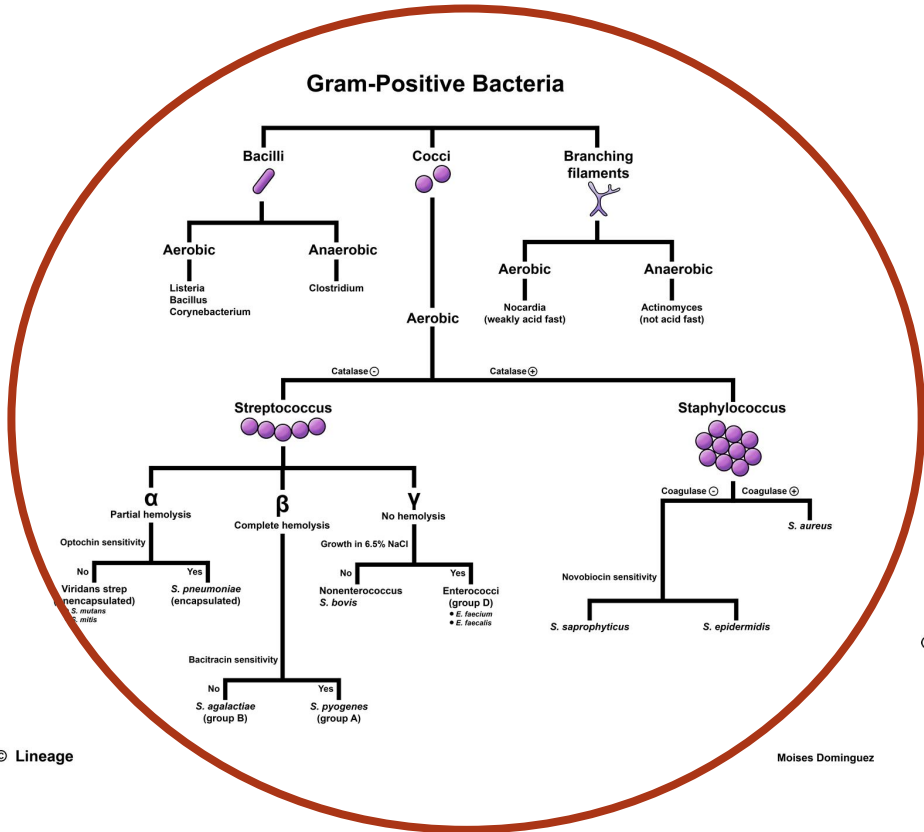
© Lineage

Moises Dominguez

© Lineage

Moises Dominguez

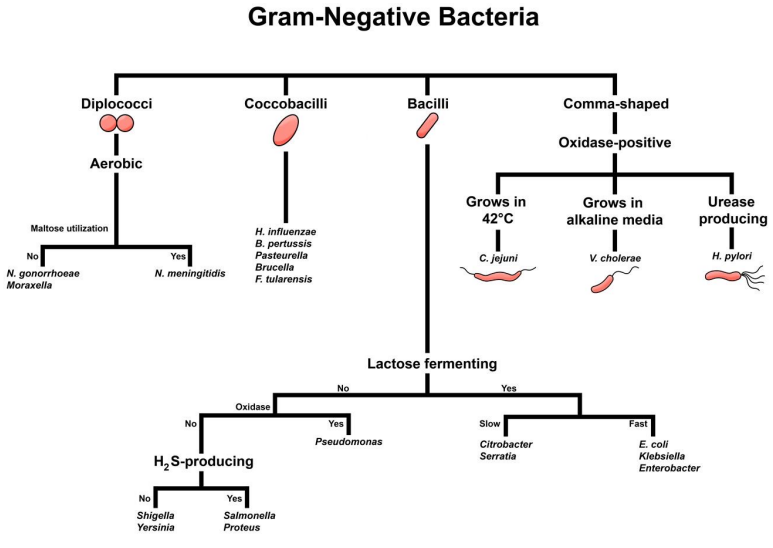
Nieuwe antibiotica



© Lineage

Moises Dominguez

© Lineage

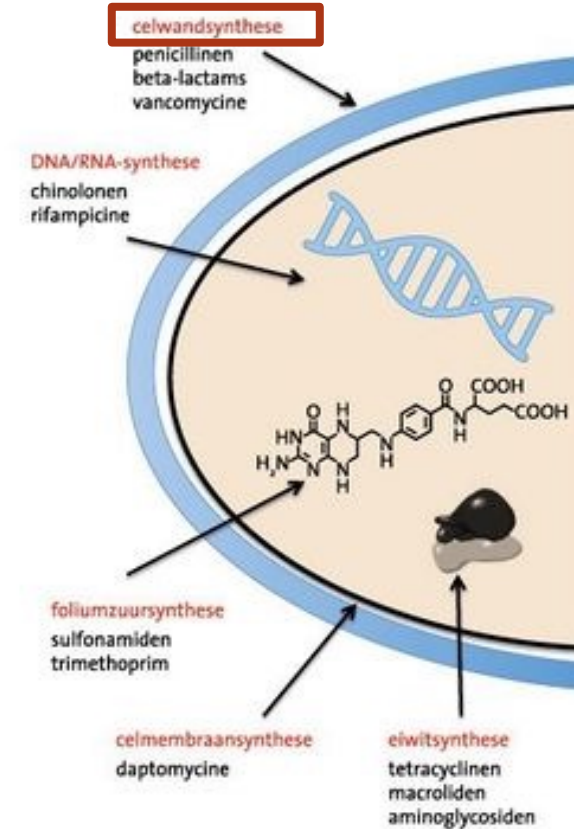


Moises Dominguez

Beta-lactamantibiotica

- ▶ Ceftaroline
 - ▶ 5^e generatie cefalosporine
 - ▶ Bind PBP in bacteriële celwand
 - ▶ Enige beta-lactam tegen MRSA
 - ▶ Indicatie
 - ▶ Pneumonie
 - ▶ Gecompliceerde huid- en weke deleninfecties

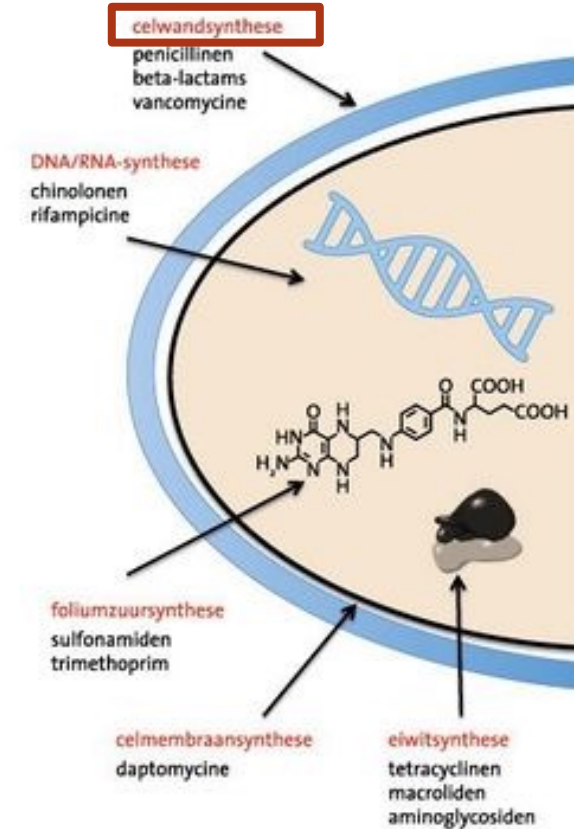
aangrijpingspunten antibiotica



Glycopeptiden

- ▶ Binding peptidoglycaan in celwand
- ▶ MRSA
- ▶ Dalbavancine
 - ▶ $T_{1/2}$ 15 dagen
- ▶ Telavancine
 - ▶ Directe binding celwand
 - ▶ Mogelijk VRE?
- ▶ Oritavancine
 - ▶ $T_{1/2}$ 200-300u
 - ▶ VRE (vanA & vanB)
- ▶ Huid- en weke deleninfecties

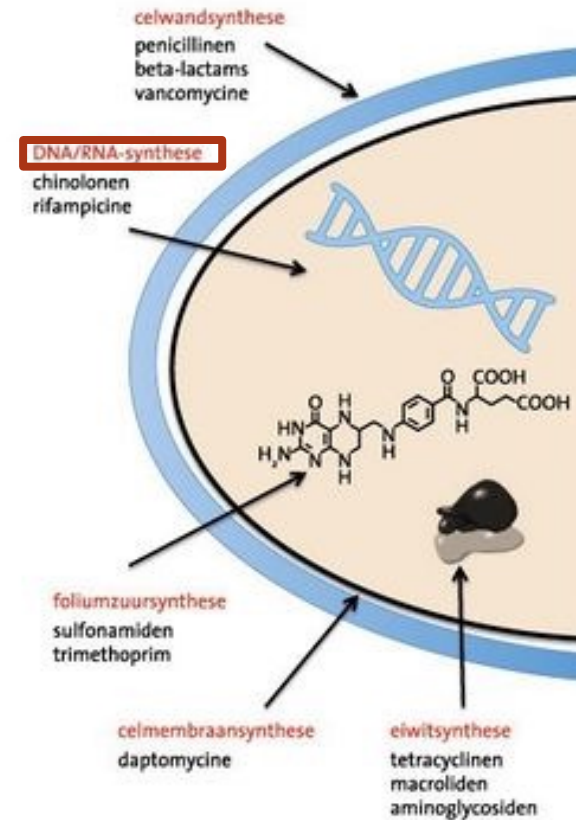
aangrijpingspunten antibiotica



Fluorchinolonen

- ▶ Delafloxacin
- ▶ Remming bacteriële enzymen
 - ▶ topo-isomerase
 - ▶ DNA gyrase
- ▶ Intraveneus en oraal
- ▶ MRSA
- ▶ Indicatie
 - ▶ Pneumonie
 - ▶ Gecompliceerde huid- en weke deleninfecties

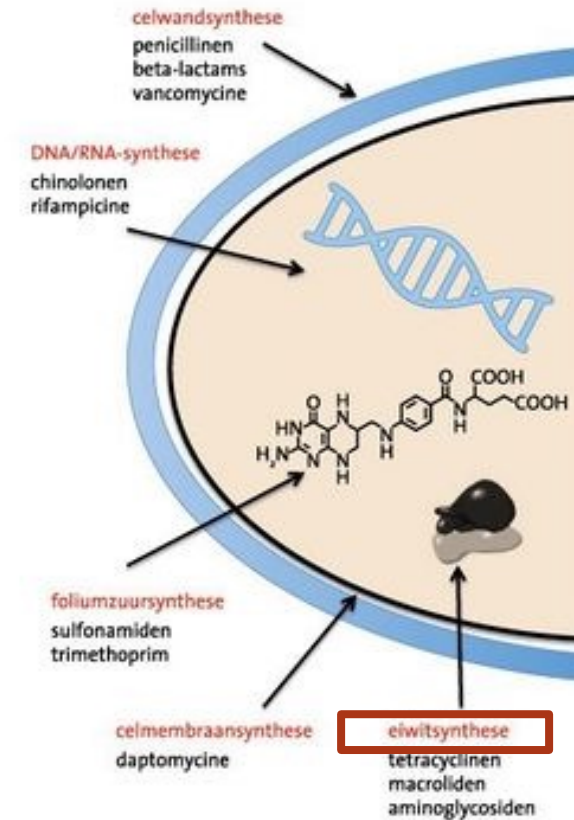
aangrijpingspunten antibiotica



Tetracycline

- ▶ Omadacycline
 - ▶ 30S subunit van ribosomen
 - ▶ Tetracycline resistentie weerstaan
 - ▶ MRSA & VRE
 - ▶ Indicatie
 - ▶ Pneumonie
 - ▶ Gecompliceerde huid- en weke deleninfecties

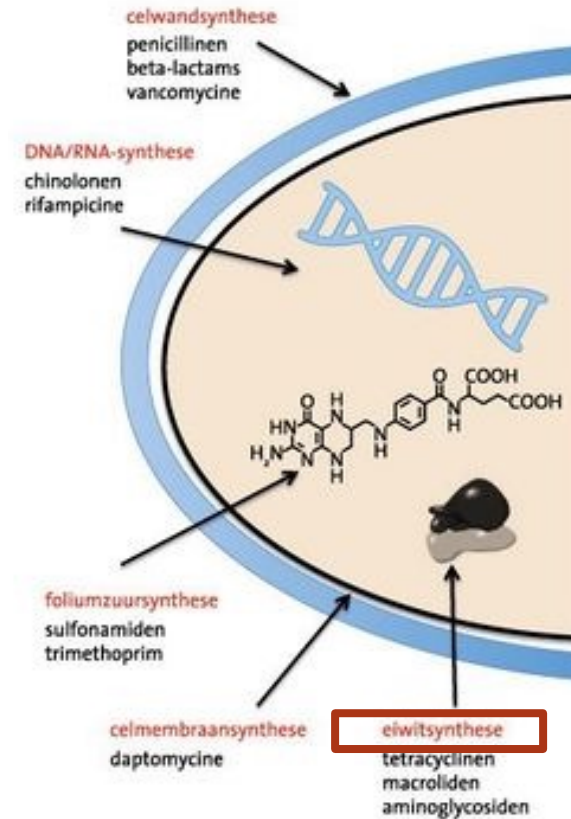
aangrijpingspunten antibiotica



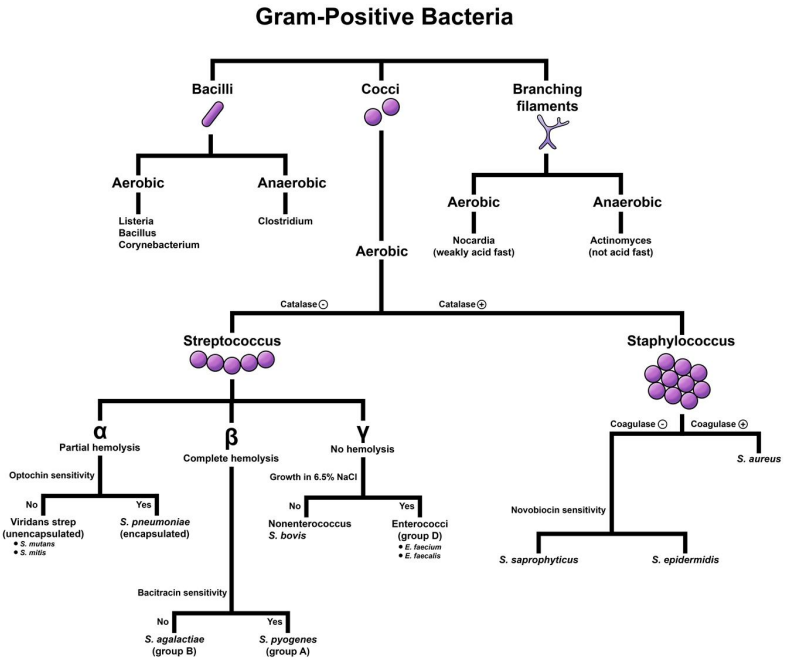
Oxazolidinonen

- ▶ Tedizolid
 - ▶ 50S subunit van ribosomen
 - ▶ *S. aureus* met linezolid resistentie (*cfr*-gen) nog S
 - ▶ Intraveneus en oraal
 - ▶ MRSA & VRE
 - ▶ Indicatie
 - ▶ huid- en weke deleninfecties

aangrijpingspunten antibiotica

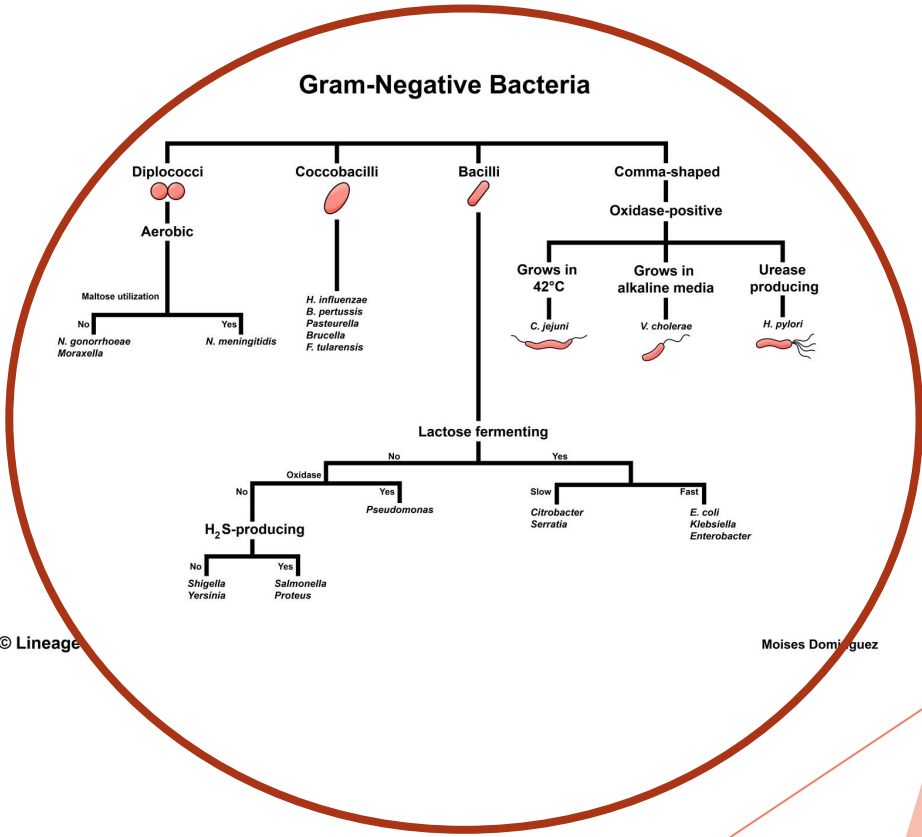


Nieuwe antibiotica



© Lineage

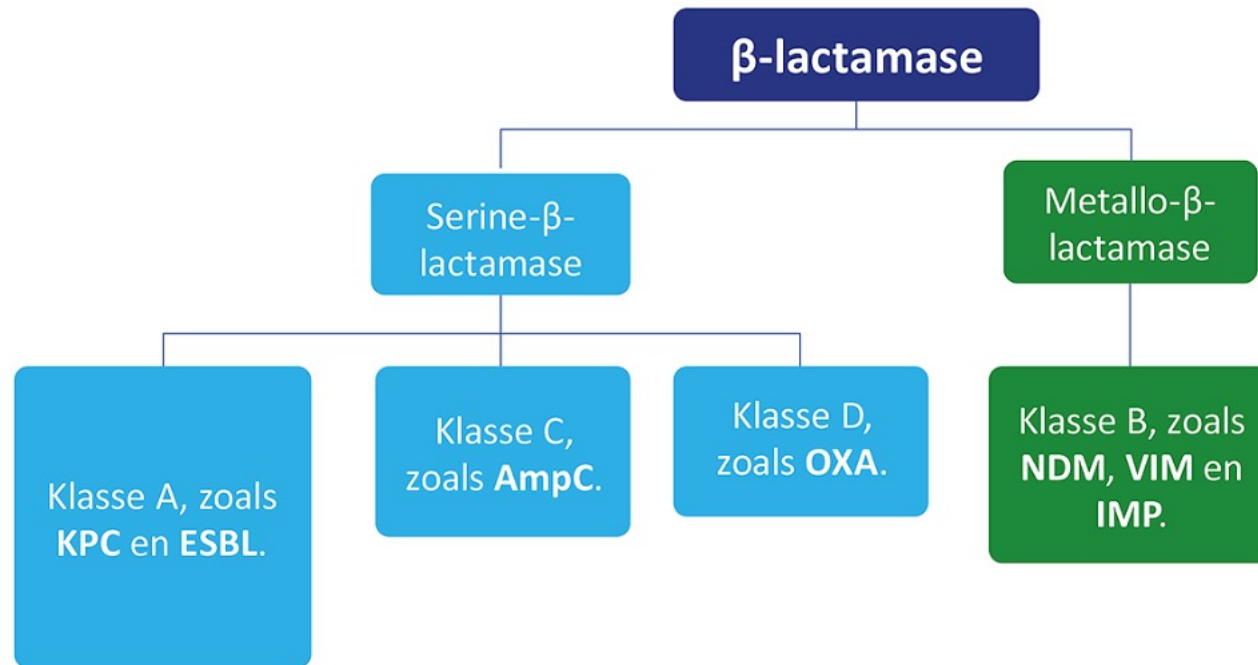
Moises Dominguez



© Lineage

Moises Dominguez

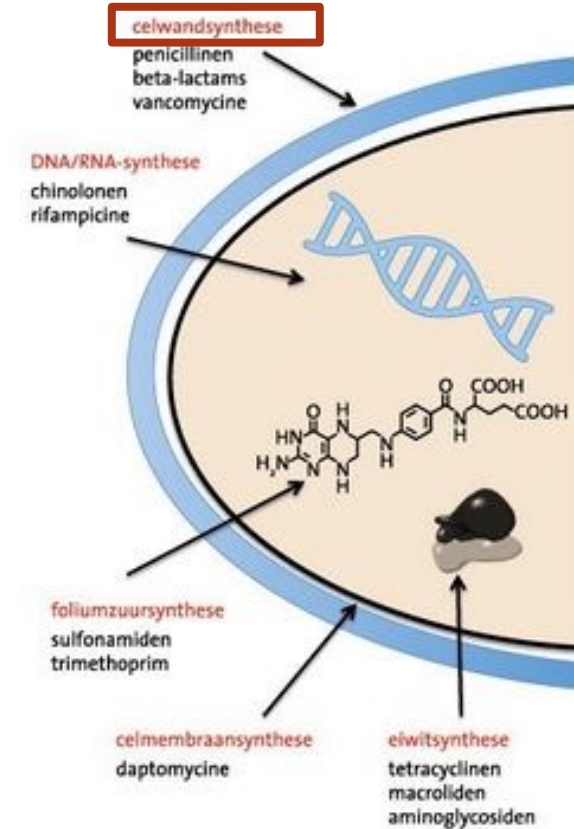
Resistentie



Beta-lactamantibiotica

- ▶ Cefiderocol
 - ▶ Cefalosporine
 - ▶ Bind PBP in bacteriële celwand
 - ▶ Ijzerbindend
 - ▶ Spectrum
 - ▶ Enterobacterales
 - ▶ *P. aeruginosa*
 - ▶ *Acinetobacter*
 - ▶ MBL
 - ▶ Pneumonie, urineweginfectie

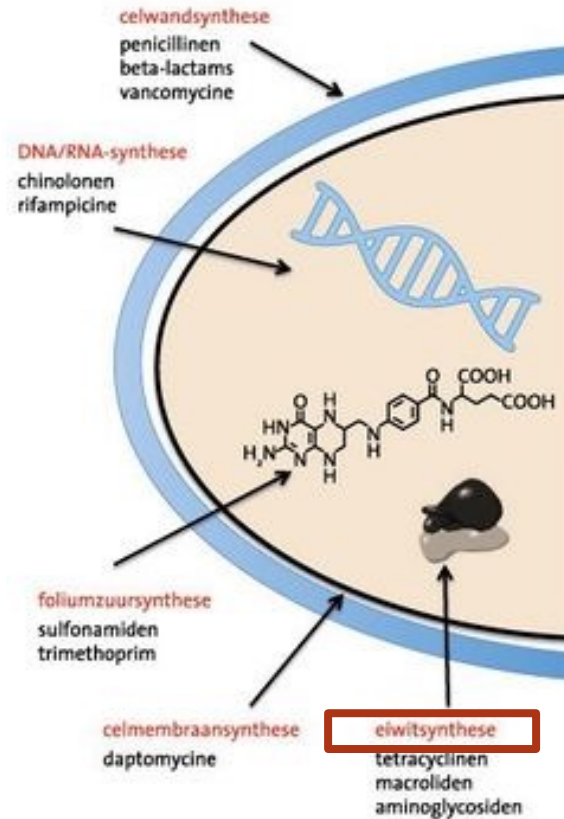
aangrijpingspunten antibiotica



Aminoglycoside

- ▶ Plazomicine
 - ▶ 30S subunit van ribosomen
 - ▶ Spectrum
 - ▶ Enterobacterales
 - ▶ Incl aminoglycoside R
 - ▶ Incl colistine R
 - ▶ Urineweginfecties

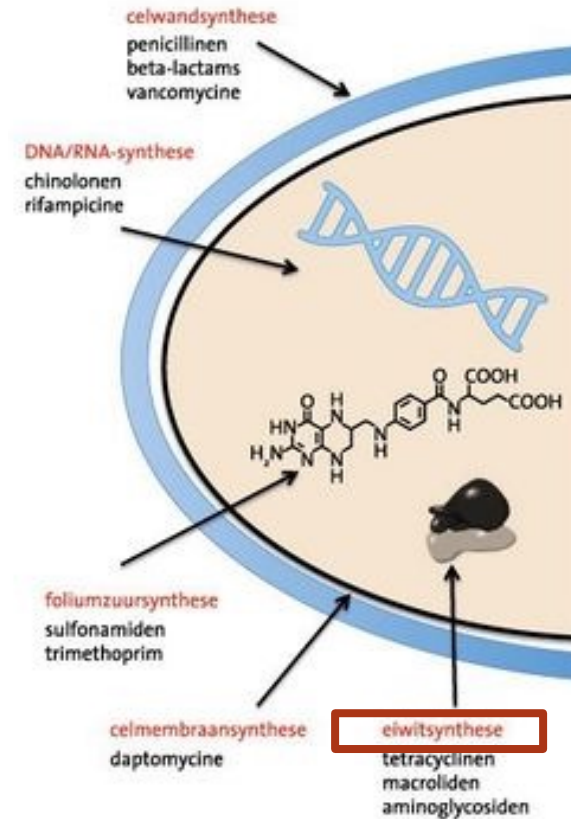
aangrijpingspunten antibiotica



Tetracycline

- ▶ Eravacycline
 - ▶ 30S subunit van ribosomen
 - ▶ Spectrum
 - ▶ Enterobacterales
 - ▶ *Acinetobacter*
 - ▶ MBL
 - ▶ Urineweginfecties, pneumonie

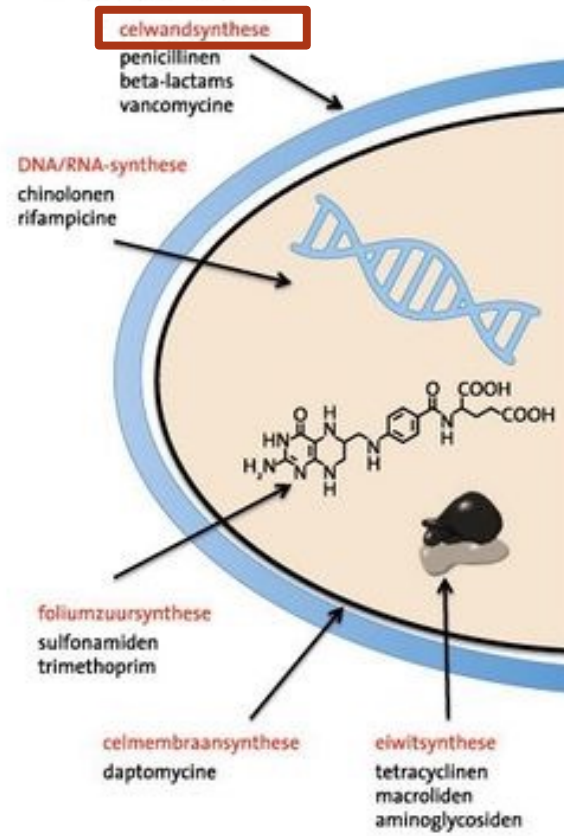
aangrijpingspunten antibiotica



Beta-lactam/Betalactamaseremmer

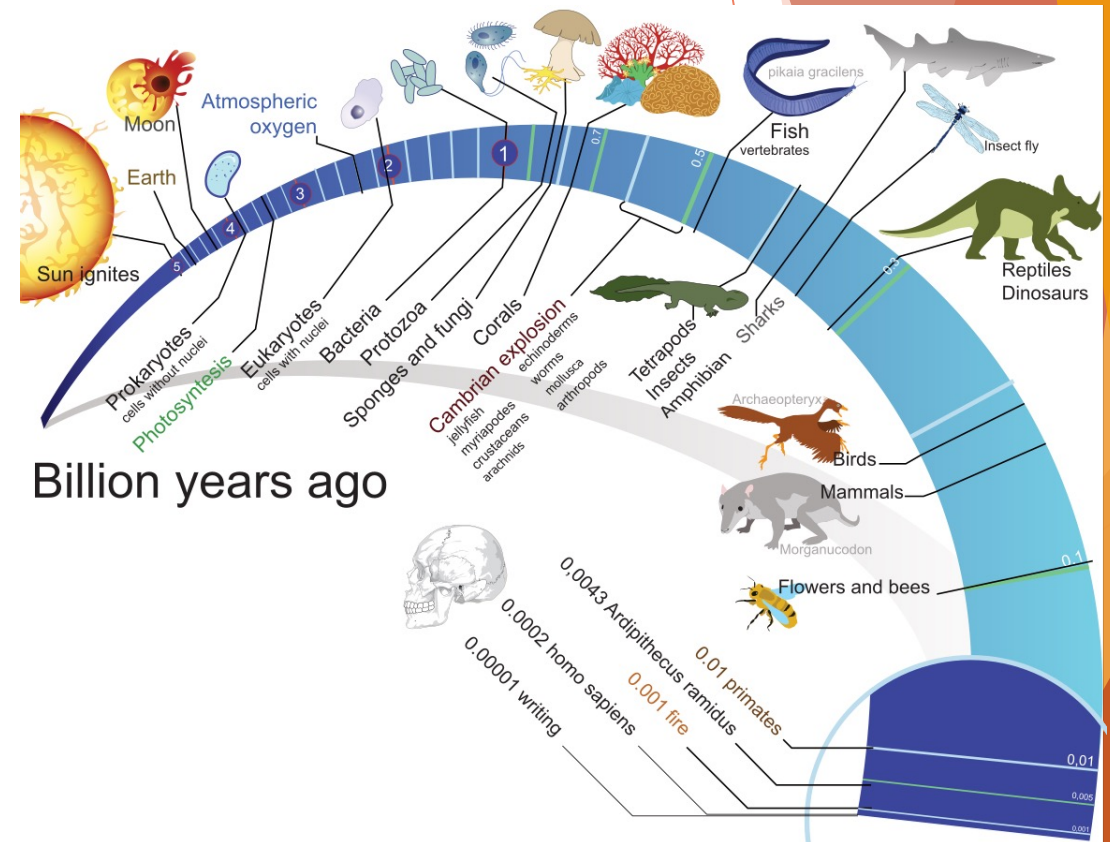
- ▶ Ceftazidime/avibactam
 - ▶ ESBL, AmpC, KPC en OXA-48
 - ▶ intra-abdominale infecties, urineweginfecties, pneumonie
- ▶ Ceftolozane/tazobactam
 - ▶ ESBL
 - ▶ *P. aeruginosa*
 - ▶ intra-abdominale infecties, urineweginfecties, pneumonie

aangrijpingspunten antibiotica



Conclusies

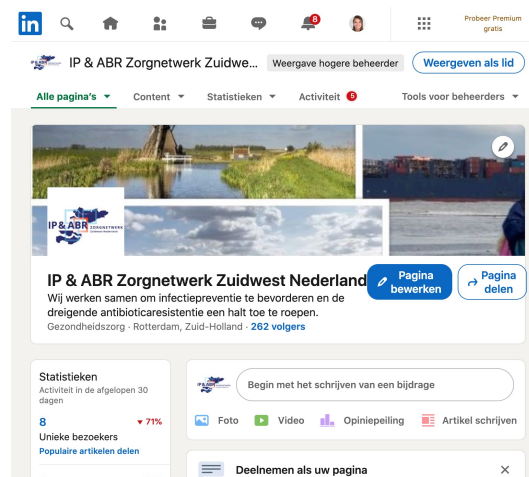
- ▶ Diverse nieuwe middelen op de markt
- ▶ (Nog) niet allen in Nederland beschikbaar
- ▶ Indicaties nog in onderzoek
- ▶ Voorkomen beter dan genezen
 - ▶ Antibiotic stewardship
 - ▶ Juiste indicatie
 - ▶ Juiste middel
 - ▶ Juiste duur





RODIN

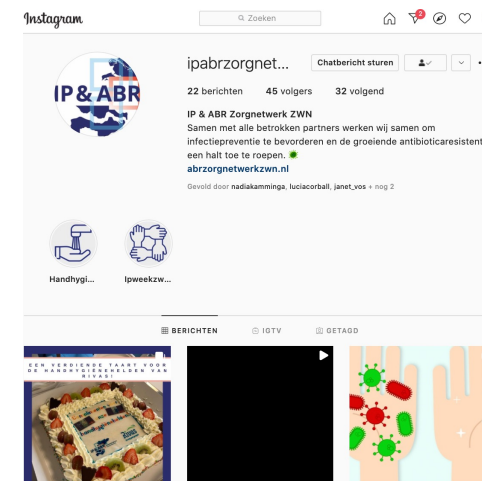
Vragen?



LinkedIn



Twitter



Instagram



Website +
nieuwsbrief

www.abrweek.nl | www.abrzorgnetwerkzwn.nl

Tot slot



- Vult u de evaluatie in? We leren graag van uw ervaringen;
- Wilt u een bewijs van deelname, mail dan naar abr.zwn@erasmusmc.nl;
- Heeft u andere vragen of suggesties voor activiteiten en samenwerking op het gebied van infectiepreventie, infectieziekten en antibioticaresistentie: abr.zwn@erasmusmc.nl;
- Opname wordt achteraf beschikbaar gemaakt via de website.





RODIN Symposium Antibioticaresistentie Dinsdag 22 november 2022

