



Universiteit
Leiden

The Netherlands

**Staphylococcus aureus colonization and infection:
optimizing MRSA decolonization and addressing challenges
in S. aureus bacteremia management**

Westgeest, A.C.

Citation

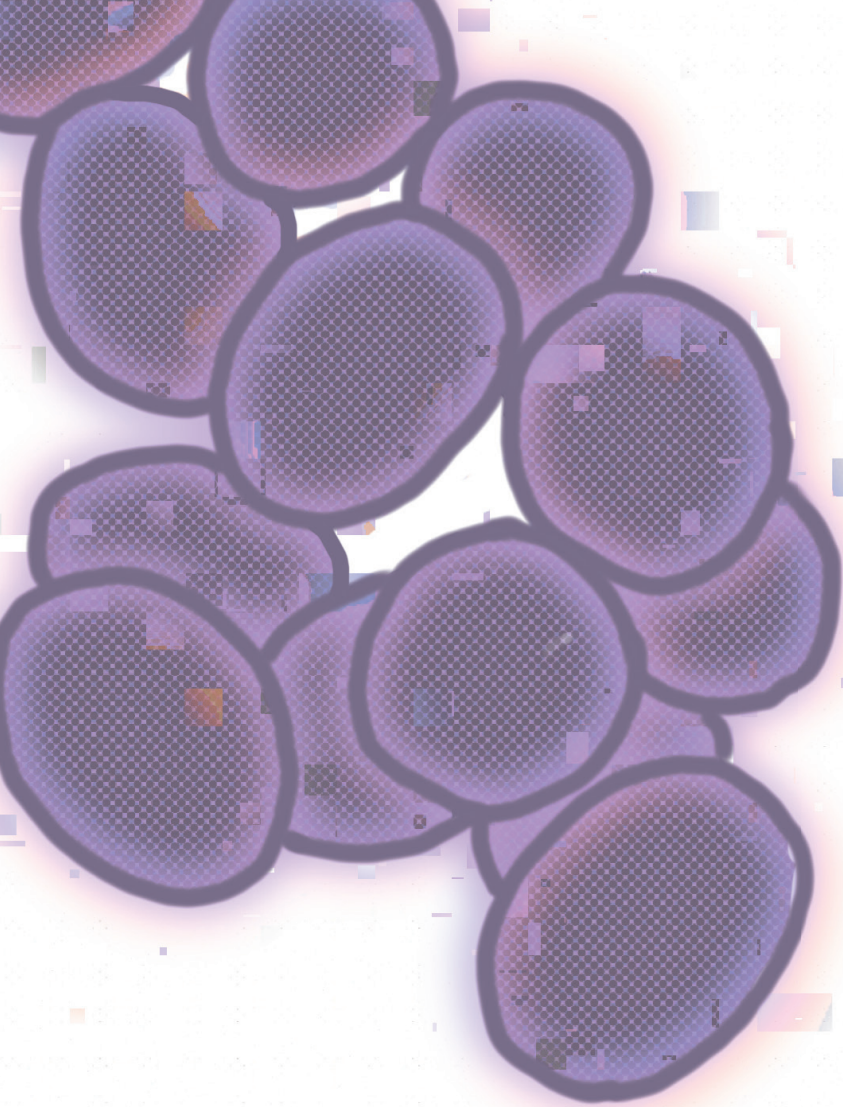
Westgeest, A. C. (2024, September 19). *Staphylococcus aureus colonization and infection: optimizing MRSA decolonization and addressing challenges in S. aureus bacteremia management*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/4092834>

Version: Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/4092834>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).



Nederlandse samenvatting
Acknowledgements
List of publications
Curriculum Vitae

Nederlandse samenvatting

Staphylococcus aureus is een fascinerende en veelzijdige bacterie, die zijn naam dankt aan de goudkleurige koloniën op de bloedplaat en de gelijkenis met druiventrosjes onder de microscoop. *S. aureus* koloniseert een groot deel van de gezonde populatie in onder meer neus, keel, perineum, huid en darmen, bij de meeste dragers zonder symptomen te veroorzaken. Als de barrières van huid of slijmvliezen echter zijn beschadigd, kan de bacterie een heel scala aan ziektes veroorzaken. Dat kunnen veelvoorkomende en relatief onschuldige huidinfecties zijn, zoals impetigo (krentenbaard) en folliculitis (haarwortel-ontsteking). Aan de andere kant van het spectrum veroorzaakt *S. aureus* zeer ernstige infecties, zoals endocarditis (infectie van de hartklep), spondylodiscitis (infectie van de tussenwervelschijf) en bacteriëmie (bloedbaaninfectie), die leiden tot catastrofale ziekte en niet zelden tot de dood. Een belangrijke complicerende factor bij de behandeling van infecties met *S. aureus* is de potentie om antimicrobiële resistentie te ontwikkelen. Meticilline-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) werd voor het eerst beschreven in de jaren '60, kort na de introductie van het antibioticum meticilline. Moderne moleculaire technieken geven echter aanwijzingen dat MRSA door natuurlijke selectie al voorkwam in het pre-antibiotische tijdperk, en dat het wijdverspreide gebruik van penicilline en later meticilline alleen zorgden voor de juiste omstandigheden waaronder de bacterie zich kon verspreiden. MRSA was in 2019 wereldwijd verantwoordelijk voor meer dan 100,000 doden, en is daarmee uitgegroeid tot de nummer één doodsoorzaak die is toe te schrijven aan antimicrobiële resistentie. Het wordt daarom gezien als een serieuze bedreiging van de publieke gezondheid.

Ondanks de hoge prevalentie en de wereldwijde ziektelast van *S. aureus* zijn er nog veel onbeantwoorde vragen rondom de behandeling en de risicofactoren van zowel dragerschap als bloedbaaninfecties. Dit proefschrift richt zich in het eerste deel op het optimaliseren van MRSA-dragerschapsbehandeling, en in het tweede deel op veelvoorkomende uitdagingen in de behandeling van *S. aureus*-bacteriëmie.

Het optimaliseren van MRSA-dekolonisatie

Dragerschap van MRSA veroorzaakt vaak geen klachten, maar verhoogt wel de kans op het ontwikkelen van een infectie. Behandeling van MRSA-dragerschap (eradicator- of dekolonisatie-behandeling) is bewezen effectief in het voorkómen van infecties. We mogen trots zijn op de MRSA-cijfers in ons land, die tot de laagste ter wereld behoren. Toch verdient MRSA ook in Nederland onze continue aandacht, gezien de toename van MRSA in onze buurlanden, de immigratie van mensen uit endemische gebieden en het heen en weer reizen van mensen naar deze gebieden. Het feit dat

MRSA weinig voorkomt in ons land is voor een groot deel te danken aan ons 'search and destroy'-beleid. Dit beleid houdt in dat we risicopatiënten screenen en isoleren, en MRSA-dragerschap behandelen. Het doel van dit beleid is MRSA-kolonisatie te minimaliseren, om zo verspreiding en infecties te voorkómen.

Het succes van dit beleid hangt af van verschillende opeenvolgende stappen. De eerste stappen zijn de identificatie van MRSA-dragers en het starten van een eradicationbehandeling. In hoofdstuk 2 beschrijven we ons onderzoek naar de bekendheid van huisartsen met het 'search and destroy'-beleid, en barrières voor de toepassing ervan. Opvallend weinig huisartsen bleken bekend met het beleid rondom MRSA in Nederland, of met de MRSA-eradicatierichtlijn. Daarnaast werden er verscheidene redenen gegeven om af te zien van dragerschapsbehandeling. De meest voor de hand liggende verbeteringen in deze stappen zijn daarom het vergroten van de bekendheid met het beleid, en het opnemen ervan in de huisartsenrichtlijn.

Het is belangrijk te benadrukken dat bovenstaande studie zich specifiek richt op de Nederlandse situatie, en niet direct te vertalen is naar andere landen. De grote variatie in het voorkomen van MRSA over de wereld heeft een aanzienlijke invloed op de rationale achter dragerschapsbehandelingen, zoals we beschrijven in hoofdstuk 3. Door een hoog risico op rekolonisatie (herbesmetting) is er in een situatie met veel MRSA een lagere kans om langdurig MRSA-vrij te blijven na een dragerschapsbehandeling. In die setting leidt het 'search and destroy'-beleid zoals wij dat kennen waarschijnlijk niet tot een vermindering van het aantal dragers. In landen waar MRSA endemisch is, is het daarom passender om de focus te leggen op kortdurende verlaging van de bacteriële load, om de kans op ziekenhuisbesmettingen en postoperatieve infecties te verkleinen. Naast de kans op rekolonisatie, bemoeilijken individuele risicofactoren voor het falen van een eradicationbehandeling de kans op een geslaagde eradication op lange termijn. Zowel het behandeldoel als de kans op blijvende eradication zouden daarom moeten worden meegenomen in de beslissing om wel of geen eradicationbehandeling te starten in een individuele patiënt.

Als laatste 'stap' in het 'search and destroy' beleid draagt de effectiviteit van de eradicationbehandeling bij aan het succes van het beleid als geheel. Ook in hoofdstuk 3 beschrijven we de effectiviteit van de verschillende behandelstrategieën. De combinatie van mupirocine neuszalf en desinfecterende zeep is zeer effectief in het dekoloniseren van neusdragerschap, maar lijkt onvoldoende werkzaam in patiënten die gekoloniseerd zijn op andere plekken dan de neus. Het meeste bewijs in deze patiëntencategorie is er voor een combinatie van topicale therapie (antimicrobiële neuszalf en desinfecterende zeep) met rifampicine en een tweede systemisch werkend antibioticum. De toepasbaarheid in de praktijk van de studies over MRSA-dragerschap wordt echter negatief beïnvloed door het frequente ontbreken van gegevens over dragerschapsstatus van huisgenoten, lange termijn vervolgwaken,

en genetische diagnostiek bij nieuwe positieve MRSA-kweken na behandeling. Dit laatste kan helpen onderscheid te maken tussen het falen van de behandeling of rekolonisatie met een andere bacteriestam.

Om inzicht te krijgen in de MRSA eradicationbehandelingen in onze regio, hebben we de effectiviteit van de behandeling in vijf naburige ziekenhuizen geëvalueerd in de studie die hoofdstuk 4 vormt. We vonden een hoog succespercentage van dragersbehandelingen, met het hoogste aantal successen in de groep patiënten die behandeld was met rifampicine en doxycycline. Het betrof echter retrospectief onderzoek in een relatief kleine groep, dus het voordeel van deze combinatie is hiermee niet direct bewezen. Om dit te verhelderen voeren we momenteel de CLEANEST studie uit, een prospectief onderzoek in 11 ziekenhuizen naar de meest effectieve systemische behandeling van MRSA-dragerschap.

Ook verschillen in de MRSA-bacterie zelf kunnen wellicht bijdragen aan de kans op succesvolle dragersbehandeling. In hoofdstuk 5 beschrijven we onze exploratieve studie naar genetische karakteristieken van MRSA-stammen en hun effect op de succeskans van de behandeling. We vonden een hogere kans op falen in patiënten die gekoloniseerd waren met een ziekenhuis-gerelateerde stam. Alhoewel het een kleine heterogene groep betrof, suggereert deze studie wel dat verschillen aan de kant van het pathogeen ook van invloed zijn. Beter begrip over de impact van deze genetische verschillen in de verwekker zou kunnen bijdragen aan een meer geïndividualiseerde behandeling van MRSA-dragers in toekomst.

Concluderend is er ruimte voor verbetering in alle verschillende stappen van MRSA dragersbehandeling, en benadrukt dit het belang van een holistische benadering bij de aanpak van verbeteringen in de gezondheidszorg en de lokale toepassing hiervan.

Uitdagingen in het management van *Staphylococcus aureus* bacteriëmie

Wanneer *S. aureus* (zowel de meticilline-resistente MRSA als de niet-resistente MSSA) eenmaal de bloedbaan is binnengedrongen, kan de bacterie tot desastreuze ziekte leiden met uitgebreide infectiehaarden door het hele lichaam. Ongecompliceerde *S. aureus*-bacteriëmie bestaat ook, maar is moeilijk te onderscheiden van een vroege fase van gecompliceerde ziekte en waarschijnlijk zeldzamer dan gedacht. Het hele spectrum bij elkaar zorgt voor een incidentie van ongeveer 30 per 100,000 persoonsjaren, en heeft een mortaliteit van 20-30%. Er wordt al decennialang onderzoek gedaan naar deze ziekte, waardoor we bijvoorbeeld weten dat een consult van een infectioloog, herhaalde bloedkweken en het routinematig maken van hartecho's allemaal bijdragen aan betere uitkomsten voor de patiënt. Toch zijn er

nog vele onzekerheden rondom de behandeling van *S. aureus*-bacteriëmie en komen complicaties zoals acute nierinsufficiëntie en persisterende bacteriëmie ondanks adequate behandeling veel voor. De heterogeniteit en onvoorspelbaarheid van deze ziekte maken het een complexe uitdaging voor zorgprofessionals en vormen een barrière voor consensus over de beste behandeling.

Dat er geen wereldwijde standaard is voor de behandeling blijkt wel uit hoofdstuk 6. Voor dat onderzoek hebben we via sociale media een wereldwijde enquête uitgezet onder zorgprofessionals over de medische praktijk rondom *S. aureus* bacteriëmie. De kracht van sociale media en een professioneel netwerk werd hiermee mooi geïllustreerd: binnen 20 dagen hadden ruim 2000 artsen uit 71 landen gereageerd. De studie liet zien dat er grote verschillen zijn tussen regio's op het gebied van eerste keus antibiotica, de toevoeging van rifampicine in het geval van geïnfecteerd kunstmateriaal, het gebruik van de PET/CT scan, en de toedieningswijze van antibiotica. Daarnaast varieerde de definitie van 'persisterende bacteriëmie' enorm, van twee tot meer dan zeven opeenvolgende dagen met positieve bloedkweken. Het ontbreken van een wereldwijde standaard kan waarschijnlijk deels verklaard worden door culturele verschillen, verschillen in welvaart en in de organisatie van zorg en verzekeringen. Deels zal het echter ook een gevolg zijn van het gebrek aan hard bewijs door robuuste data. Om behandeling te standaardiseren en uitkomsten te verbeteren zijn daarom grote internationale onderzoeken nodig.

In de studie van hoofdstuk 7 onderzochten we het optreden van acute nierinsufficiëntie in patiënten met *S. aureus*-bacteriëmie. We vonden een hoge incidentie van acute nierinsufficiëntie, die meestal al heel vroeg in de ziekte optrad. In de meerderheid van de patiënten herstelde de nierfunctie weer, meestal binnen de eerste week. Het vroege optreden en snelle herstel suggereren dat hemodynamische veranderingen in het begin van de ziekte een belangrijke rol spelen, en maken toxiciteit van de behandeling als oorzaak minder waarschijnlijk. Inzicht in het ontstaan van een acute nierinsufficiëntie in *S. aureus*-bacteriëmie is belangrijk, omdat nu de oorzaak vaak onterecht wordt gezocht in de antibiotica, die vervolgens wordt vervangen door een minder effectief middel. Wellicht zijn urine-biomarkers ('signaalstoffen'), waarvan de rol nu onderzocht wordt, van toegevoegde waarde hierin. Deze biomarkers zouden kunnen helpen om onderscheid te maken tussen nierfalen door schade aan de nier zelf en een buiten de nier gelegen oorzaak.

Als gevolg van de lage prevalentie van MRSA-dragerschap in Nederland, zien wij maar zelden een bacteriëmie veroorzaakt door MRSA. Dat is anders in landen waar MRSA endemisch is, zoals de Verenigde Staten, waar MRSA-bacteriëmie aan de orde van de dag is. In die landen wordt dus ook vaker persisterende MRSA-bacteriëmie gezien, waarbij ondanks adequate behandeling de bloedkweken positief blijven. In hoofdstuk 8 hebben we de literatuur rondom persisterende MRSA-bacteriëmie

bestudeerd en samengevat, waarbij zowel gastheer- als pathogeen-geassocieerde factoren geadresseerd werden. Voor de behandeling van persisterende MRSA-bacteriëmie is vancomycine jarenlang de enige aangeraden therapie geweest. In de Verenigde Staten is in 2011 daptomycine opgenomen in de richtlijn. Vooral op basis van 'expert opinion' wordt dit nu, als ook het toevoegen van ceftaroline, aangeraden bij persisterende MRSA-bacteriëmie.

Een andere uitdaging in de behandeling van *S. aureus*-bacteriëmie ligt in de vraag welke patiënten meer risico hebben op overlijden dan anderen. Bekende risicofactoren zijn bijvoorbeeld ouderdom, endocarditis, dialyse-afhankelijkheid en persisterende bacteriëmie. Daarnaast is in sommige studies gesuggereerd dat vrouwen een grotere kans op overlijden hebben dan mannen. In hoofdstuk 9 beschrijven we ons onderzoek naar man-vrouw verschillen in een groot prospectief cohort van *S. aureus*-bacteriëmie patiënten in de Verenigde Staten. We vonden hier geen verschil in mortaliteit, maar wel veel andere verschillen, zoals dat vrouwen - vergeleken met mannen - vaker zwart waren, vaker dialyse-afhankelijk, vaker kunstmateriaal in situ hadden en vaker steroïden hadden gebruikt in de voorafgaande maand. Daarnaast waren vrouwen vaker geïnfecteerd met MRSA (in plaats van MSSA). Alhoewel dit interessante verschillen zijn, zijn deze allemaal al aanwezig bij presentatie, en daarom niet direct verbeterpunten. Dit is anders voor de verschillen in diagnostiek of behandeling, die we ook vonden. Hartecho's werden minder vaak gemaakt bij vrouwen, en vrouwen werden gemiddeld korter met antibiotica behandeld. De interpretatie van deze verschillen is echter complex, omdat mannen ook vaker gemetastaseerde infecties hadden. Meer diagnostiek in mannen zou kunnen hebben geleid tot meer diagnoses van gemetastaseerde ziekte en daarom langere behandelduur. Andersom is ook mogelijk dat mannen daadwerkelijk meer gemetastaseerde ziekte hadden, en daarom terecht vaker hartecho's en langere behandelingen hebben ondergaan. Een verschil in benadering op basis van geslacht is hiermee dus niet bewezen, maar deze bevindingen rechtvaardigen zeker extra onderzoek naar de onderliggende oorzaak van de verschillen.

Vanwege de contrasterende bevindingen over het vrouwelijk geslacht als risicofactor voor overlijden bij patiënten met *S. aureus*-bacteriëmie, hebben we een systematisch literatuuronderzoek en meta-analyse verricht (hoofdstuk 10). Hierin werden 89 studies met bij elkaar 132,582 patiënten geïncludeerd. We vonden een verhoogde mortaliteit onder vrouwen, met een verhoogde 'odds' van 18% ten opzichte van mannen. Dit verschil bleef bestaan als we alleen studies die corrigeerden voor patiënt- en ziektefactoren includeerden. Dit onderzoek is volledig gebaseerd op observationele studies die voor het grootste deel een ander doel hadden dan naar man-vrouw verschillen te kijken, maar het grote verschil in mortaliteit vraagt om nader onderzoek.

We hebben in dit onderzoek niet naar onderliggende oorzaken van het man-vrouw verschil gekeken, maar er zijn een aantal hypothesen te bedenken. Een biologisch nadeel in vrouwen is niet direct voor de hand liggend, omdat juist mannen over het algemeen slechtere uitkomsten hebben in geval van sepsis. In een muismodel bleken vrouwelijke muizen wel vatbaarder voor het ontwikkelen van een dodelijke shock door een specifiek toxine van *S. aureus* dan mannelijke muizen. Het verschil zou ook op het sociale vlak kunnen liggen, bijvoorbeeld door vertraging in het zoeken van hulp door vrouwen, wat ook is beschreven bij vrouwen met een hartinfarct. Daarnaast kan de reactie op behandeling tussen mannen en vrouwen verschillen door andere farmacokinetiek en -dynamiek. Het meest verontrustende zou een verschil zijn in de kwaliteit van geleverde gezondheidszorg aan vrouwen en mannen, zoals beschreven is in vrouwen met septische shock, die later antibiotica ontvingen dan mannen.

Conclusie

Dekolonisatie van MRSA-dragerschap kan geoptimaliseerd worden op de vlakken van identificatie van dragers, starten van dragerschapsbehandeling en effectiviteit van de behandeling. De beslissing om te starten met dragerschapsbehandeling in een individuele patiënt wordt beïnvloed door zowel het doel van de behandeling als de kans op succesvolle langdurige eradicatie. Dit laatste is afhankelijk van individuele risicofactoren op falen van de behandeling en het risico op rekolonisatie vanuit de omgeving. Toekomstig onderzoek zou baat hebben bij het vermelden van de dragerschapsstatus van huisgenoten, lange termijn controlekweken en van de genetische karakteristieken van de MRSA-stam in het geval van een nieuwe positieve kweek na behandeling.

De wereldwijde diversiteit in de benadering van *S. aureus*-bacteriëmie benadrukt de complexiteit van de behandeling van deze heterogene ziekte. Complicaties zoals acute nierinsufficiëntie en persisterende bacteriëmie komen frequent voor en hun behandeling is grotendeels gebaseerd op klinische ervaring in plaats van op robuuste data. Het vrouwelijk geslacht is een risicofactor voor mortaliteit onder patiënten met *S. aureus*-bacteriëmie, waarvan de onderliggende oorzaak uitgezocht moet worden. Het is voor een ziekte met zo een hoge prevalentie en mortaliteit als *S. aureus*-bacteriëmie essentieel om klinische definities en behandelstrategieën internationaal te standaardiseren, om uiteindelijk de uitkomsten voor patiënten te verbeteren.