



ADVIES VAN DE HOGE GEZONDHEIDSRAAD nr. 8791

Maatregelen te nemen naar aanleiding van de toename van carbapenemase producerende enterobacteriën (CPE) in België

07 December 2011

Executive summary: wat men zeker moet weten over CPE

In september 2008 doken de eerste uit Griekenland geïmporteerde multiresistente, carbapenemase producerende (type VIM-1) *Klebsiella pneumoniae* stammen in Belgische ziekenhuizen op. Bijna twee jaar later, in juni 2010, verschenen ook multiresistente, plasmide-gemedieerde carbapenemase producerende (type New Delhi Metallo- β -Lactamase of NDM-1) *enterobacteriën* afkomstig van patiënten die verbleven in Pakistan en de Balkanlanden. Tijdens de tien eerste maanden van 2011 stelde het nationaal referentielaboratorium vast dat er meer carbapenem resistente (of soms verminderd gevoelige) enterobacteriën naar hen werden doorgezonden waarbij van het aandeel carbapenemase producerende isolaten (**C**arbapenemase **P**roducing **E**nterobacteriaceae, **CPE**) fors toegenomen is. Tijdens deze periode stelde men in drie ziekenhuizen epidemieën vast en in een twaalftal instellingen sporadische gevallen van CPE. Het merendeel van de betrokken patiënten hadden vooraf geen landen bezocht waar CPE endemisch voorkomen.

Waarom is de opkomst van CPE zorgwekkend?

Carbapenems (imipenem, meropenem, doripenem) zijn momenteel nog de enige en laatste breedspectrum antibiotica voor de behandeling van ziekenhuisinfecties met multiresistente, Gram-negatieve pathogenen.

De opkomst van carbapenem-resistente enterobacteriën is zeer verontrustend omdat de therapeutische mogelijkheden bij deze patiënten zeer beperkt zijn want weinig antibiotica zijn actief tegen CPE.

1. Het probleem beperkt zich niet langer tot patiënten die overgebracht werden uit CPE-endemische landen. De CPE circuleren nu ook in onze Belgische ziekenhuizen, soms zelfs epidemisch, zodat de dreiging van een endemische verspreiding nu reëel is geworden.
2. Steeds meer patiënten blijken de CPE buiten de ziekenhuisomgeving te hebben opgelopen.
3. Daardoor wordt het profiel van patiënten waarbij men de CPE wil gaan opsporen erg onduidelijk. Nochtans zou de opsporing bij opname van CPE bij risicopatiënten en het nemen van bijzondere voorzorgsmaatregelen de overdracht naar andere patiënten kunnen vermijden.

4. Infecties veroorzaakt door CPE kennen vaak een dodelijke afloop. Deze hoge sterftecijfers hebben meer verband met de comorbiditeit van de betrokken patiënten en ondoeltreffende antibioticabehandelingen dan met een eventuele specifieke virulentie van de CPE stammen. Vaak heeft men geen antibiotica meer om de infecties met CPE te behandelen. De keuze van antibiotica die nog actief zijn tegen CPE is heel beperkt: colistine en soms tigecycline of aztreonam.
5. De productie van carbapenemase wordt vaak gecodeerd op mobiele genetische elementen (transposons, plasmiden) die zich efficiënt en snel verspreiden, zelfs tussen verschillende species.
6. Bepaalde carbapenemases worden vaak teruggevonden bij *Escherichia coli* stammen, die zowel als darmcommensaal als belangrijkste pathogeen wijd verspreid in de algemene bevolking voorkomen (urinaire infecties, gastro-enteritis, ...). Er werden bij patiënten buiten het ziekenhuis al infecties vastgesteld met een NDM en KPC carbapenemase producerende *E. coli* kloon ST-131, die vroeger al bekend was omwille van zijn wereldwijde verspreiding van het CTX-M-15-ESBL. Het lijkt er dus op dat de CPE problematiek zich nu ook verplaatst naar de gemeenschap en daar een nog grotere bedreiging voor de volksgezondheid vormt.

Maatregelen

Algemeen

Een snelle en adequate aanpak is uiterst belangrijk en de maatregelen moeten strikt en doeltreffend toegepast worden wil men voorkomen dat CPE zich in de Belgische ziekenhuizen verspreidt zoals MRSA dat heeft gedaan en niet meer kan uitgeroeid worden. Een groep experts zal onder de auspiciën van de Hoge Gezondheidsraad nationale aanbevelingen uitwerken over hoe de verspreiding van meervoudige drug-resistente organismen (MDRO) moet bestreden worden. Maar in afwachting zijn dringende maatregelen op nationaal en internationaal vlak nodig. De Hoge Gezondheidsraad raadt daarom bijkomend de volgende dringende stappen aan:

1. Dat bijkomend epidemiologisch en wetenschappelijk onderzoek naar het probleem van multi-resistent Gram negatieve kiemen en meer bepaald van de carbapenemase producerende enterobacteriaceae (CPE) snel wordt opgezet en gecoördineerd door het nationaal referentiecentrum (Pr. Y. Glupczynski, UCL Mont-Godinne)
2. Dat een nieuw gecentraliseerd registratiesysteem, gecoördineerd door het WIV en het nationaal referentiecentrum voor resistente enterobacteriën, spoedig ontwikkeld wordt.
3. Dat onderstaande maatregelen ter preventie van verspreiding dringend worden overgemaakt aan de acute verzorgingsinstellingen zodat de betrokkenen de maatregelen kunnen invoeren.

Maatregelen voor alle ziekenhuizen, zelfs wanneer er (nog) geen enkele met CPE gekoloniseerde of geïnfecteerde patiënt werd gevonden

Opsporen van CPE-dragers bij risicopatiënten

1. *Doelgroep*

- a. Elke patiënt overgebracht uit een ziekenhuis in een land waar CPE epidemisch of endemisch voorkomt (lijst: cf. gedetailleerde tekst), ongeacht de ziekenhuisafdeling waar de patiënt naartoe gaat, dus niet alleen in de afdelingen voor intensieve verzorging.

2. *Plaats van staalafname*

- a. Rectale uitstrijk (eventueel stoelgang). Wissers van de lies of het perineum of urine komen niet in aanmerking voor screening.
- b. Klinische stalen: elke klinische site (wonden, drainagevocht, sputum of bronchiaal aspiraats, urine,..).

3. *Medium*

- a. *Selectief chromogeen medium* (Brilliance CRE agar, oxoid ; CHROMagar KPC; CHROMagar, Parijs; Frankrijk, ChromID BLSE agar, bioMérieux, Frankrijk).
- b. *Mac Conkey* waaraan een of meerdere carbapenem (imipenem, meropenem, ertapenem) schijfjes in de entzone toegevoegd werden.

Vals-negatieven: OXA-48 CPE met een laag resistentieniveau voor carbapenem zijn soms ESBL-negatief (dus cefalosporine-gevoelig) en worden systematisch niet gedetecteerd.

De meerwaarde op het vlak van aanwinst in gevoeligheid van CPE detectie door het gebruik van een voorafgaande aanrijking, werd niet aangetoond.

4. *Verdachte stammen*

VERDACHTE STAMMEN die strikt aan de hierboven vermelde criteria beantwoorden worden ter bevestiging van het resistentiemechanisme en voor moleculaire typering naar het nationaal referentielaboratorium verzonden.

Identificatie van CPE uit screening of uit klinische stalen in het laboratorium

Het laboratorium kan onderstaande aanbevelingen gebruiken om CPE beter op te sporen

1. *Enterobacteriaceae*: In principe kan carbapenemase productie naar alle enterobacteriën worden overgedragen en dus bij alle enterobacteriaceae teruggevonden worden, maar toch vraagt het referentiecentrum om alleen enterobacteriaceae door te zenden die behoren tot één van de hieronder -in punt a- vernoemde drie species. Als de epidemiologie in de toekomst zou veranderen zal het referentiecentrum deze aanbeveling aanpassen. Tot op vandaag heeft het referentiecentrum de volgende zaken vastgesteld:

- a. Frequent betrokken species zijn *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae*.
- b. *Enterobacter aerogenes*: momenteel wordt carbapenemaseproductie bij deze species slechts uitzonderlijk vastgesteld in ons land.
- c. *Proteus* spp. en *Morganella* spp. zijn van nature minder gevoelig voor carbapenem: carbapenemases zijn zeer zeldzaam aanwezig in deze groep van bacteriën.

2. Carbapenemresistentie

Een MIC-waarde van ≥ 1 mg/L voor meropenem (of een zone van ≤ 23 mm voor meropenem (schijfje van 10 μ g) bij de schijfjesmethode (disk diffusie-gelose). De detectie van deze resistentiemechanismen in het laboratorium aan de hand van fenotypische testen is niet gemakkelijk. Daarom moet men beroep doen op het nationaal referentiecentrum om de CPE te bevestigen vermits het resistentieniveau voor carbapenem ook laag kan zijn en zich soms nog op de grens van de gevoeligheid bevindt (MIC= 0.5-1 mg/L).

Men detecteert carbapenemase productie beter door in de routine gevoeligheidsbepaling voor enterobacteriën ten minste 2 carbapenem antibiotica te testen (bv meropenem EN ertapenem).

Elke stam met verminderde gevoeligheid of NIET GEVOELIG (I/R) voor ten minste één carbapenem dient als VERDACHT voor CPE beschouwd te worden.

3. Multiresistentie voor de klassieke antibiotica

- a. Penicillines met of zonder β -lactam inhibitoren, cefalosporines (alle generaties).
- b. Sommige CPE (OXA-48) vertonen typisch een hoog resistentieniveau voor temocilline (geen inhibitiezone bij diskdiffusie, MIC > 256 mg/L).
- c. Aminoglycosiden (behalve soms gentamicine).
- d. Chinolonen.
- e. Sulfamide-trimethoprim (co-trimoxazole)

4. Bevestiging van carbapenemases

Verscheiden fenotypische testmethodes kunnen in het laboratorium gebruikt worden om de aanwezigheid van carbapenemases te bevestigen (de *modified* Hodge test, synergie test met remming van carbapenem activiteit).

5. *Bevestiging van verdachte stammen door het referentielaboratorium*

- a. Het document voor de aangifte van een verdachte stam (patiëntgegevens) downloaden (www.nsih.be onder 'CPE') invullen en via e-mail naar volgend adres verzenden: CPE@wiv-isp.be
- b. De verdachte stam naar het nationaal referentielaboratorium verzenden:

Prof. Y. Glupczynski,
Laboratorium voor Microbiologie
Universitair ziekenhuis van Mont-Godinne – UCL
1, avenue Dr. G. Thérassé
B-5530 – Yvoir

Maatregelen te nemen wanneer een CPE gekoloniseerde of geïnfecteerde patiënt is gevonden

De hieronder beschreven maatregelen moeten dringend en accuraat genomen worden zodra het laboratorium een als CPE verdachte stam heeft gevonden, **en dit zonder de bevestiging van CPE door het nationaal referentielaboratorium af te wachten!**

1. Het team voor ziekenhuishygiëne inschakelen.
2. De communicatiekanalen met alle betrokken partijen opzetten (laboratorium, verpleegeenheden, externe partners, patiënt en familie, ...) zoals aangegeven in de gedetailleerde tekst.
3. Intensifiëren van de algemene standaardvoorzorgsmaatregelen ten aanzien van *alle patiënten in de betrokken afdelingen*:
 - a. handhygiëne door frictie met hydro-alcoholische oplossing,
 - b. bij risico voor contact met lichaamsvloeistoffen: dragen van individuele beschermingsmiddelen (handschoenen, beschermende schort, zo nodig een beschermbril),
 - c. ontsmetting van de vaak aangeraakte oppervlakken in de patiëntomgeving.
4. Bijkomende maatregelen tegenover een *met een verdachte of bevestigde stam gekoloniseerde of geïnfecteerde patiënt*:
 - a. isoleer de patiënt in een individuele kamer,
 - b. contact voorzorgsmaatregelen: schort met lange mouwen en handschoenen voor elk contact met de patiënt of zijn omgeving.
5. Een lijst opstellen met alle patiënten die tijdens hun ziekenhuisverblijf in nauw contact zijn gekomen met CPE dragers en dragerschap bij hen opsporen.
6. Bij transfer van met CPE gekoloniseerde of geïnfecteerde patiënten, duidelijk communiceren naar de verantwoordelijken van de instelling die de patiënt zal opvangen.

Maatregelen te nemen als men vermoedt dat CPE zich in de afdeling of in de instelling heeft verspreid (Cluster: ten minste 1 secundair geval in een afdeling)

Als het laboratorium of het team voor ziekenhuishygiëne vermoeden dat tenminste één nieuwe CPE gekoloniseerde of geïnfecteerde patiënt werd gevonden die epidemiologisch verband houdt met een vroeger vastgestelde CPE casus, moeten onmiddellijk bijkomende aan de hierboven genoemde maatregelen worden genomen:

Organisatorische maatregelen

1. De instelling richt een multidisciplinaire uitbraakbeheersingscel op met microbioloog, ziekenhuishygiëneteam, diensthoofden van de betrokken afdelingen, apotheker, vertegenwoordiger van de antibioticabeleidsgroep, hoofdgeneesheer, hoofd van het verpleegkundig departement, ziekenhuisdirectie, die verantwoordelijk zal zijn om de epidemie te bestrijden. Deze cel coördineert de aanpak en neemt de nodige beslissingen. Best stelt men ook een verantwoordelijke voor de interne/externe communicatie aan.
2. De uitbraakbeheersingscel legt een register aan van alle patiënten die gekoloniseerd/geïnfecteerd zijn met CPE en verzamelt de relevante epidemiologische informatie: datum van opname, datum van afname van de CPE positieve monsters, ziekenhuisafdeling, opnamecontext, enz...

Het laboratorium

1. bewaart elke nieuwe, als CPE verdachte stam en zendt die ter bevestiging (+ moleculaire typering) over aan het referentielaboratorium. Het beperkt zich strikt tot de stammen die voldoen aan de vooropgestelde criteria (bladzijde 14: Het opsporen van verdachte CPE stammen). Eenmaal de epidemie voldoende is gedocumenteerd of wanneer CPE in het betrokken ziekenhuis endemisch zijn geworden, is het nutteloos om alle nieuwe stammen systematisch naar het referentielaboratorium te verzenden.

Beperking van de overdracht

1. De uitbraakbeheersingscel bewaakt de strikte toepassing van de standaard- en bijkomende voorzorgsmaatregelen in de betrokken verpleegafdelingen.
2. De uitbraakbeheersingscel volgt de correcte toepassing van de contactvoorzorgsmaatregelen en de opname in eenpersoonskamers van CPE-gekoloniseerde/geïnfecteerde patiënten strikt op.
3. De instelling probeert de met CPE besmette patiënten zo weinig mogelijk naar andere verpleegafdelingen of andere verzorgingsinstellingen over te brengen om de blootstelling van vele andere patiënten te vermijden.
4. Men vermijdt dat met CPE-gekoloniseerde/geïnfecteerde patiënten door interim-personeel en artsen in opleiding behandeld en verpleegd worden.

Beperken van het antibioticumgebruik

1. De uitbraakbeheersingscel en de antibioticum beleidsgroep evalueren het antibioticumgebruik in de context van de epidemie. Zij volgen de correcte uitvoering van de aanbevelingen voor beperking van het antibioticumgebruik op en passen zo nodig het antibioticumbeleid aan in de in de epidemie betrokken afdelingen.

2. De antibioticumbeleidsgroep, microbioloog en infectioloog spreken af hoe de antibioticum behandelingen van de met CPE gekoloniseerde/geïnfecteerde patiënten zullen opgevolgd worden.

Opsporen van CPE-dragers

1. Men spoort CPE op bij alle patiënten die rechtstreeks contact hadden met CPE-dragers
2. Men spoort CPE op regelmatige basis (ten minste 1 maal/week) op bij alle patiënten die gelijktijdig in dezelfde afdeling verblijven als een gekende CPE drager.
3. Het lijkt ook veiliger om CPE op te sporen bij alle patiënten die tijdens die clusterfase worden opgenomen in hoog-risico afdelingen (zelfs als op die afdeling (nog) geen CPE drager werd opgenomen. Deze risicodiensten zijn afdelingen waar in de betrokken instelling het risico op verspreiding van multiresistente Gram negatieve kiemen hoog is. In de meeste ziekenhuizen betreft het de diensten voor intensieve zorgen, hematologie-oncologie, brandwonden, maar die lijst is niet limitatief en kan verschillen van instelling tot instelling.

Verder verloop van de epidemie

Als ondanks de correcte invoering van bovengenoemde maatregelen toch nog (ten minste) één bijkomende patiënt met CPE besmet wordt:

1. kan men de verzorgingsequipes coherteren; d.w.z. dat een vast team, dat geen andere patiënten verzorgd, exclusief instaat voor de verzorging van met CPE-gekoloniseerde/geïnfecteerde patiënten;
2. Neemt men beter tijdelijk geen nieuwe patiënten meer op in de betrokken afdeling;
3. Vermijdt men ten alle prijze dat patiënten uit de betrokken afdeling naar andere afdelingen of verzorgingsinstellingen worden overgebracht.

INHOUDSTAFEL

Executive summary: wat men zeker moet weten en doen.	1
1. Inleiding	9
2. Bacteriële resistentie tegen carbapenem antibiotica	10
<i>Problematiek van carbapenemresistentie</i>	<i>Error! Bookmark not defined.</i>
<i>Overdracht en risicofactoren</i>	<i>Error! Bookmark not defined.</i>
<i>Betrokken bacteriële species en carbapenemases</i>	<i>Error! Bookmark not defined.</i>
<i>Belang van carbapenemresistentie voor de volksgezondheid</i>	13
3. Het opsporen van stammen die mogelijk een carbapenemase produceren	15
<i>Verdachte resistentieprofielen</i>	15
<i>Voorbeelden van antibiogrammen van enkele CPE-stammen met verschillende resistentiemechanismen (disk diffusie)</i>	16
<i>Fentotypische methodes om de productie van carbapenemases te bevestigen</i>	18
4. Opsporen van asymptomatische CPE dragers	20
5. Beslissingsboom bij verdenking van CPE	21
6. Aanpak van een epidemie (bij clusters: ten minste één secundair geval in een afdeling)	22
7. Interne en externe communicatie wanneer CPE bij een patiënt wordt bevestigd	25
<i>Interne communicatie in de instelling: wie moet verwittigd worden?</i>	25
<i>Communicatie wanneer de CPEdrager naar een andere zorginstellingen (ziekenhuis, woonzorgcentrum,..) wordt overgebracht</i>	25
<i>Informatie van de patiënt en zijn familie</i>	25
<i>Communicatie bij ontslag naar huis</i>	25
Referenties	26

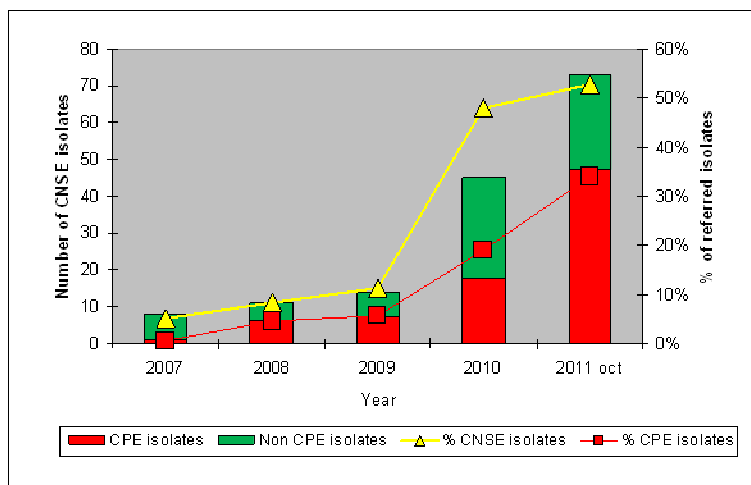
AFKORTINGEN EN SYMBOLEN

ABP	Aminophenylboronaat
CLSI	<i>Clinical and Laboratory Standards Institute</i>
CPE	Carbapenemase producerende enterobacteriën <i>Carbapenemase producing Enterobacteriaceae</i>
DPA	Dipicolinezuur
EDTA	ethyleendiaminetetra-azijnzuur
ESBL	<i>Extended spectrum β-Lactamase</i>
EUCAST	<i>European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing</i>
KPC	<i>K. pneumoniae</i> carbapenemase of Klasse A carbapenemase
MDRO	Meervoudige drug-resistente organismen
MIC	Minimale Inhibitorische Concentratie
MRSA	Meticilline Resistente <i>Staphylococcus Aureus</i>
NDM-1	New Delhi Metallo-β-Lactamase
PB	Phenylboronaat
PCR	<i>Polymerase Chain Reaction</i>
VIM	Verona integron-encoded metallo-β-lactamase
WIV	Wetenschappelijk instituut voor Volksgezondheid

1. INLEIDING

Multiresistente, carbapenemase producerende enterobacteriën doken in september 2008

Figuur 1. Evolutie van het aantal (en de proportie) carbapenem-vernield gevoelige of resistente enterobacteriën die al dan niet een carbapenemase produceren, Nationaal referentiecentrum, België, (stammen door de ziekenhuislaboratoria op vrijwillige basis verzonden voor de periode van januari 2007– oktober 2011



CNSE: *Enterobacteriaceae* met verminderde gevoeligheid aan carbapenems, CPE: carbapenemase-producerende *Enterobacteriaceae*

voor het eerst op in Belgische ziekenhuizen: eerst als uit Griekenland geïmporteerde (type VIM-1) *Klebsiella pneumoniae* stammen, in juni 2010 gevolgd door *Escherichia coli* stammen (type New Delhi Metallo-β-Lactamase of NDM-1) ingevoerd uit Pakistan en de Balkanlanden. Tijdens de tien eerste maanden van 2011 stelde het nationaal referentielaboratorium een toename vast van het aantal carbapenem-vernield gevoelige of resistente enterobacteriën die al dan niet een carbapenemase

produceren (Figuur 1).

2. BACTERIËLE RESISTENTIE TEGEN CARBAPENEM ANTIBIOTICA

Problematiek van carbapenemresistentie

Momenteel zijn carbapenems (imipenem, meropenem, doripenem) de enige en laatste beschikbare breedspectrum β -lactam antibiotica om infecties met multiresistente, gram-negatieve, Extended Spectrum B-Lactamase (ESBL) en cephalosporinase (AmpC) producerende bacteriën te behandelen. Deze antibiotica zijn daarom van cruciaal belang voor de behandeling van zorggerelateerde infecties.

De oorzaak van deze snelle en ondertussen wereldwijde verspreiding van carbapenem-resistente enterobacteriën, die zich niet tot de ziekenhuisomgeving beperkt, is multifactoriëel: de vele types van carbapenemases, de vaak voorkomende kruisresistentie of geassocieerde resistentie tegenover meerdere antibioticaklassen (betalactams, aminoglycosiden, chinolonen, co-trimoxazole...), de in mobiele genen (integron, transposon, plasmide) gecodeerde en dus ook naar andere bacteriële species overdraagbare resistentie.

Carbapenemase producerende multiresistente enterobacteriën (CPE, Carbapenemase Producing Enterobacteriaceae) vormen een belangrijke bedreiging voor de volksgezondheid omdat de therapeutische mogelijkheden (bv. tigecycline en colistine) om deze infecties te behandelen zeer beperkt, soms zelfs afwezig zijn.

Overdracht en risicofactoren

CPE worden vooral overgedragen via handen, momenteel veelal tussen patiënten opgenomen in hoog risico afdelingen (intensieve zorgen, transplantatieafdelingen, ...). De risicofactoren voor CPE infecties zijn nog onvoldoende gekend maar ernstige ziekte-toestand, orgaantransplantatie, langdurige antibioticabehandelingen waaronder carbapenems (niet exclusief) en langdurig verblijf in intensieve zorgafdelingen spelen zeker mee.

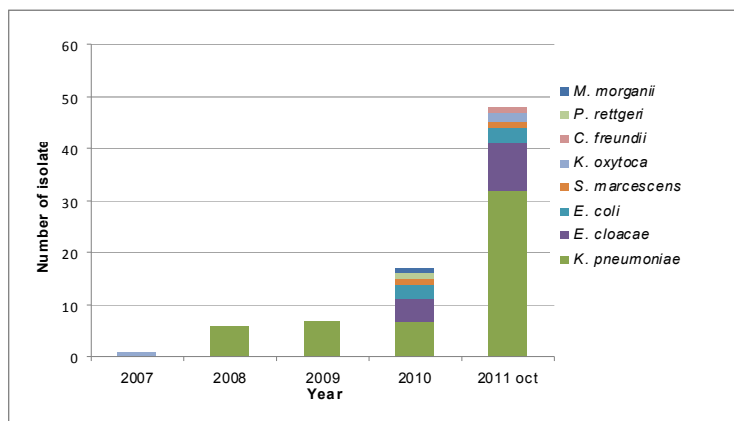
Betrokken bacteriële species en carbapenemases

Verschillende enterobacteriaceae kunnen carbapenemase produceren: *K. pneumoniae*, *Escherichia coli* (minder frequent bij *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*, *Morganella morgani* en *Salmonella enterica*) maar ook andere bacteriën zoals *Pseudomonas aeruginosa* en *Acinetobacter baumannii* kunnen carbapenemase produceren.

De productie van carbapenemase zit, zoals andere vaak geassocieerde resistentiemechanismen, gecodeerd in verschillende mobiele genetische elementen die gemakkelijk verspreiden naar andere stammen van dezelfde bacteriële species, maar evenzeer naar andere species.

Figuur 2 toont de omvang van carbapenemase-producerende bacteriële species die Belgische ziekenhuislaboratoria in de laatste vijf jaar naar het referentielaboratorium zonden (NB: op vrijwillige basis zonder gestructureerd surveillanceprogramma). In 2007-2009 betrof het hoofdzakelijk *Klebsiella pneumoniae*, maar sinds 2010 vindt men een waaier van CPE-species (sporadische of epidemische gevallen) waaronder *Enterobacter cloacae*, *Morganella morgani*, *Serratia marcescens*, *Escherichia coli*, ...

Figuur 2. Carbapenemase producerende enterobacteriaceae (CPE) uit België doorgegeven aan het Nationaal referentiecentrum, tussen januari 2007 en oktober 2011



Men vond drie types van β -Lactamase: klasse A, B en D van de Ambler classificatie (gebaseerd op aminozuursequentie):

- klasse A carbapenemases zijn (soms gedeeltelijk) gevoelig aan β -lactamase inhibitoren (vb: clavulaanzuur);
- klasse B enzymen (Metallo- β -lactamases) die zink als co-factor gebruiken en geïnhibeerd worden door EDTA en dipicolinezuur (DPA) maar ongevoelig zijn voor β -lactamase inhibitoren;
- Klasse D carbapenemases (oxacillinasen) die niet geïnhibeerd worden, zelfs niet door EDTA, clavulaanzuur of tazobactam.

Het voorkomen van de verschillende carbapenemases en hun eventueel epidemische verspreiding in specifieke regio's vindt u in Tabel 1.

Tabel 1 Voorkomen van carbapenemases en de betrokken micro-organismen (niet limitatief)

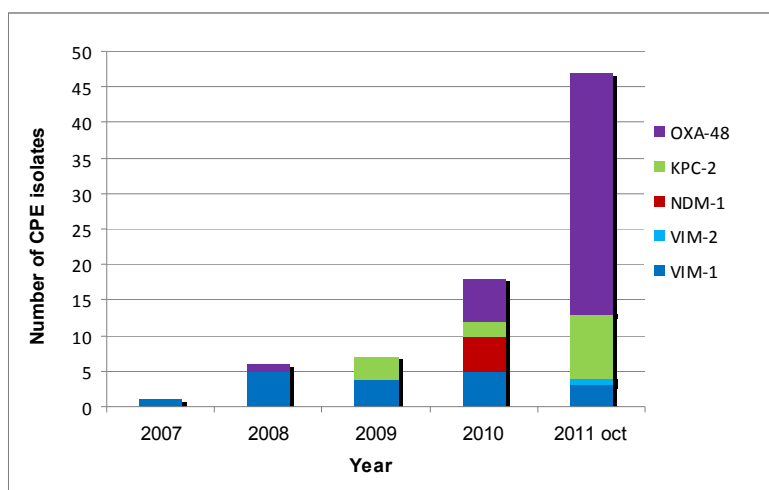
AMBLER classificatie	Enzym	Meest frequent betrokken micro-organismen	Vaakst getroffen landen
KLASSE A: Carbapenemases (deels) gevoelig voor clavulaanzuur	KPC, GES, IMI-2 NmcA, SME, IMI-1, SFC-1	<i>K. pneumoniae</i> , <i>E. coli</i> , <i>E. cloacae</i> Vooral nosocomiaal (endemisch in Israël en in Griekenland), zeldzame gevallen in de gemeenschap.	Verenigde Staten (1996), Israël, Griekenland, Italië, Colombia, Brazilië, Argentinië Europa: Polen, Duitsland, Frankrijk, Verenigd Koninkrijk, Noorse landen... China
KLASSE B: Metallo- β-Lactamases	VIM, IMP, NDM	<i>E. coli</i> , <i>K. pneumoniae</i> en andere enterobacteriën, ... (vaak andere geassocieerde resistentiemechanismen)	VIM/IMP; Griekenland, Italië, Spanje, Frankrijk, Turkije, Midden-Oosten, Noord Afrika, Zuid-Oost Azië (Japan, Korea, China), Zuid Amerika, Australië NDM (New Delhi), Indisch sub-continent (Indië/Pakistan/Bengladesh), Balkanlanden, Midden-Oosten. andere...
KLASSE D: Oxacillinases	OXA-48, OXA-181	<i>K. pneumoniae</i> , <i>E. coli</i> , <i>E. cloacae</i> , andere... Nosocomiale epidemieën: import gevallen uit landen met hoge endemiciteit. Nu meer geïsoleerde en epidemische gevallen zonder historiek van import.	Turkije, Noord Afrika, Midden-Oosten, Spanje, Verenigd Koninkrijk, Frankrijk, Nederland, Duitsland, België,...

Tot eind 2010, vond men in België bijna uitsluitend bijna uitsluitend VIM-1 type carbapenemases (Klasse B Metallo-β-Lactamases), KPC-2 (Klasse A carbapenemases) en NDM-1 (klasse B Metallo-β-Lactamases).

Het ging meestal over geïsoleerde gevallen, gevonden in klinische- of screeningstalen van patiënten die voordien in een ziekenhuis waren opgenomen in CPE-endemische landen (Grieks vasteland, Kreta, Rhodos, Cyprus, Italië, Pakistan en de Balkanlanden Servië, Kosovo, Montenegro, Bosnië). In 2008 en in 2009 deden zich in België bij een beperkt aantal patiënten kleine lokale- of locoregionale epidemieën voor met VIM en KPC-type *K. pneumoniae* stammen vanuit een index patiënt uit het Griekse vasteland, Kreta en Rhodos.

Sinds 2011 stellen we een spectaculaire toename van het aantal OXA-48 CPE-stammen vast (Figuur 3). Tijdens de eerste tien maanden van 2011 hadden meerdere ziekenhuizen te kampen met een belangrijke outbreak, terwijl geïsoleerde gevallen in minstens vijftien andere ziekenhuizen voorkwamen. De meeste patiënten hadden niet in CPE-endemische landen verbleven en waren een jaar voordien zelfs niet in een Belgisch ziekenhuis opgenomen.

Figuur 3. Resistentiemechanismen van carbapenemase producerende enterobacteriën, Nationaal referentiecentrum, België, januari 2007- oktober 2011



Belang van carbapenemresistentie voor de volksgezondheid

1. Het probleem beperkt zich niet langer tot patiënten die overgebracht werden uit CPE-endemische landen. De CPE (carbapenemase stammen van het OXA-48 type in het bijzonder) circuleren nu ook in onze Belgische ziekenhuizen, soms zelfs epidemisch. De dreiging van een endemische verspreiding wordt reëel.
2. Steeds meer patiënten (gekoloniseerd of geïnfecteerd) blijken de CPE buiten de ziekenhuisomgeving te hebben opgelopen.
3. Daardoor wordt het profiel van patiënten waarbij men de CPE wil gaan opsporen erg onduidelijk. Nochtans zou de opsporing van CPE bij risicopatiënten en het nemen van bijzondere voorzorgsmaatregelen de overdracht naar andere patiënten kunnen vermijden.
4. In de zomer van 2011 bleek in een Nederlands ziekenhuis duidelijk dat CPE zeer moeilijk in te dijken ziekenhuisepidemieën kunnen veroorzaken. Zeventig patiënten liepen daarbij een besmetting en/of infectie met CP-Klebsiella pneumoniae (type OXA-48) op, waarvan er 3 overleden. Om de epidemie in te dijken bleek het nodig om CPE op te sporen bij 2000 potentiële besmette contacten.
5. De verschillende types van carbapenemases veroorzaken in de verschillende bacteriële species zeer wisselende niveau's van resistentieniveau voor carbapenems. Zo bijvoorbeeld zijn stammen met OXA-48 klasse D oxacillinasen soms zelfs nog gevoelig volgens de EUCAST breekpuntlimieten (gevoelig: ≤ 2 mg/L) of de CLSI richtlijnen (gevoelig: ≤ 1 mg/L). Bijgevolg is het moeilijk om het resistentiemechanismen aan de hand van fenotypische testen (cfr. infra) te bepalen zodat elk laboratorium in praktijk en in geval van twijfel de resistentie zal moeten laten bevestigen door het nationaal referentiecentrum (cf. infra ; moleculaire detectie aan de hand van PCR of met DNA microchips).
6. Infecties veroorzaakt door CPE kennen vaak een dodelijke afloop (meer dan 50% van de infecties veroorzaakt door KPC-producerende stammen en 20-60% voor VIM-producerende stammen). Deze hoge sterftcijfers hebben meer verband met de comorbiditeit van de betrokken patiënten en ondoeltreffende

antibioticabehandelingen dan met een eventuele specifieke virulentie van de CPE stammen.

7. Vaak heeft men geen antibiotica meer om de infecties met CPE te behandelen. De keuze van antibiotica die nog actief zijn tegen CPE is heel beperkt: colistine en soms tigecycline (met wisselend succes) of aztreonam (dat enkel geschikt is tegen kiemen die exclusief een klasse B carbapenemase (VIM/IMP, NDM) produceren zonder andere geassocieerde resistentiemechanismen).
8. De productie van carbapenemase wordt vaak gecodeerd op mobiele genetische elementen (transposons, plasmiden) die zich efficiënt en snel verspreiden, zelfs tussen verschillende species.
9. Op dit ogenblik is de prevalentie van CPE in de gemeenschap, tzt buiten het ziekenhuis, niet bekend. Maar het is verontrustend dat bepaalde carbapenemases (NDM, KPC, OXA-48) vaak worden teruggevonden bij *Escherichia coli* stammen, die toch zowel als darmcommensaal en pathogeen wijd verspreid in de algemene bevolking voorkomen (urinewegeninfecties, gastroenteritis,...). Er werden al infecties vastgesteld bij patiënten buiten het ziekenhuis, veroorzaakt door een NDM en KPC carbapenemase producerende *E. coli* kloon (ST-131), die vroeger al bekend was omwille van zijn wereldwijde verspreiding van het CTX-M-15-ESBL. Dit laat ons vrezen dat de CPE problematiek, aanvankelijk een ziekenhuisprobleem, zich nu ook verplaatst naar de gemeenschap en daar een nog grotere bedreiging voor de Volksgezondheid vormt.

Alle bovenstaande bezorgdheden nopen ons om vroegtijdig in te grijpen en door doeltreffende controlemaatregelen zeer nauwgezet toe te passen te voorkomen dat de CPE-problematiek in Belgische ziekenhuizen zou uitgroeien tot een even groot of nog groter nosocomiaal probleem dan MRSA (meticilline resistente *Staphylococcus aureus*).

In de zeer nabije toekomst zal een groep van experts onder de auspiciën van de Hoge Gezondheidsraad nationale aanbevelingen uitwerken voor de bestrijding van de verspreiding van Meervoudig Drug-Resistente micro-Organismen (MDRO). Maar in afwachting zijn dringende maatregelen op nationaal en internationaal vlak nodig. De Hoge Gezondheidsraad raadt daarom bijkomend de volgende dringende stappen aan:

1. Dat bijkomend epidemiologisch en wetenschappelijk onderzoek naar het probleem van multiresistent Gram negatieve kiemen en meer bepaald van de carbapenemase producerende enterobacteriaceae (CPE) wordt opgezet en gecoördineerd door het nationaal referentiecentrum (Pr. Y. Glupczynski, UCL Mont-Godinne)
2. Dat een nieuw gecentraliseerd registratiesysteem gecoördineerd door het WIV en het nationaal referentiecentrum voor resistente enterobacteriën spoedig ontwikkeld worden.
3. Dat onderstaande maatregelen ter preventie van verspreiding dringend worden overgemaakt aan de acute verzorgingsinstellingen zodat de betrokkenen de maatregelen kunnen toepassen.

Verder is optimale communicatie tussen ziekenhuizen en verzorgingsinstellingen wanneer CPE gekoloniseerde/geïnfecteerde patiënten van instelling verhuizen. Als de instelling tijdig geïnformeerd is kunnen de nodige maatregelen ook strikt worden toegepast om CPE-overdracht naar andere patiënten te vermijden. Het is niet uitgesloten dat

verzorgingsinstellingen die dergelijke aanbevelingen in de wind slaan vanuit het voorzorgsbeginsel burgerlijk aansprakelijk gesteld zouden worden.

3. HET OPSPOREN VAN STAMMEN DIE MOGELIJK EEN CARBAPENEMASE PRODUCEREN

Verdachte resistentieprofielen

Resistentieprofiel van carbapenemaseproducerende bacteriën

Zijn verdacht: enterobacteriën die in-vitro verminderd gevoelig of resistent zijn tegenover een carbapenem antibioticum en daarenboven meervoudig resistent blijken tegenover andere antibiotica; dit wil zeggen:

- Niet-gevoelig (I/R) voor: carbapenems: imipenem, meropenem, doripenem
- Resistent tegenover: betalactams (penicillines met/zonder β -inhibitoren, cefalosporines, temocilline), aminoglycosiden, chinolonen, co-trimoxazole.
- Wisselend gevoelig: colistine, tigecycline, aztreonam, gentamicine, fosfomycine

CPE vertonen doorgaans (maar niet altijd) hoog-niveau resistentie tegenover alle klassieke antibiotica, met inbegrip van:

- β -lactam-antibiotica: penicillines met of zonder inhibitoren, cefalosporines (alle generaties).
Noteer dat resistentie tegenover aztreonam maar voorkomt bij sommige types carbapenemase. Aztreonam blijft werkzaam tegenover stammen die klasse B metallo- β -lactamases produceren, maar verliest zijn activiteit wanneer deze stammen tevens een ander type van β -Lactamase gaan produceren (vb. een ESBL of een AmpC cefalosporinase). Veelvuldige, geassocieerde resistentie tegenover andere producten komt vaak voor.
Stammen die OXA-48 carbapenemase produceren zijn typisch volledig ongevoelig aan temocilline (geen inhibitiezone bij diskdiffusie, MIC > 256 mg/L).
- Aminoglycosiden, chinolonen, sulfamiden (co-trimoxazole)
NB: KPC producerende stammen ingevoerd uit Griekenland (ST type 258) zijn doorgaans nog gevoelig aan gentamicine.
- Carbapenems
De minimale inhibitorische concentraties (MIC) voor carbapenem antibiotica zijn vaak hoger, maar worden door sommige criteria nog als gevoelig geklasseerd, zelfs met de nieuwe, lagere EUCAST (S < 2 mg/L voor meropenem en imipenem) of CLSI breekpunten (S < 1 mg/L voor meropenem en imipenem). Daardoor zullen deze stammen zowel aan de automaten (VITEK, Phoenix,..) als de traditionele technieken soms ontsnappen. Carbapenemases opsporen is met de meeste fenotypische methodes die niet gestandaardiseerd en vaak weinig specifiek zijn (cf. infra), delicaat en moeilijk interpreteerbaar. Vals-gevoelige stammen komen immers vaak voor onder stammen met een laag resistentieniveau voor carbapenems. Sommige

stammen worden maar ontdekt als verschillende carbapenems getest worden zodat **men aanraadt om systematisch niet alleen meropenem maar ook imipenem of ertapenem te testen**. Ertapenem is trouwens gevoeliger dan de andere producten om OXA-48 carbapenemase op te sporen. Daarom is het beter om elke stam die verminderd gevoeligheid of niet-gevoelig (I/R) tegenover carbapenems blijkt te zijn, als verdacht voor carbapenemaseproductie (CPE) te beschouwen.

- Polymyxines: CPE zijn doorgaans in vitro gevoelig aan polymyxines (polymyxine B, colistine) maar het klinisch succes van die behandeling, zeker bij ernstige infecties, is schaars gedocumenteerd. Opgelet: uit Griekenland geïmporteerde VIM en KPC stammen zijn ook vaak resistent tegen colistine.
- Tetracyclines: tigecycline is vaker in vitro actief tegen CP- *K. pneumoniae* en *E. coli* stammen dan tegen *E. cloacae*, maar de aangeraden dosis is niet altijd voldoende om de vereiste serum- en weefselconcentraties te bereiken en ernstige veralgemeende infecties te behandelen. Daarenboven is tigecycline enkel geregistreerd voor de behandeling van infecties van weke delen of van het spijsverteringsstelsel en werd het succes als behandeling van ernstige infecties met CPE niet aangetoond.

De belangrijkste carbapenemase producerende bacteriële species zijn:

- *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae*
- In België zijn CP-*Enterobacter aerogenes* zeer uitzonderlijk. Verminderde gevoeligheid tegenover carbapenems is bij *E. aerogenes* meestal te wijten aan combinaties van AmpC ESBL/cefalosporinases en verminderde permeabiliteit van de celwand.
- Proteae (voornamelijk *Proteus mirabilis* en *Morganella morganii*) zijn van nature minder gevoelig aan carba-penems (vooral imipenem) en produceren slechts in zeer zeldzame gevallen carbapenemases.

De aanwezigheid van CARBAPENEMASES moet bevestigd worden bij elke enterobacterie waarvan men bij de in-vitro gevoeligheidsbepaling een verminderde gevoeligheid voor carbapenems vaststelt, t.t.z.: een MIC > 1 mg/L voor meropenem of een inhibitiezone < 23 mm voor een meropenem schijfje van 10 µg).

Meropenem laat beter dan imipenem toe om CPE op te sporen. **Men raadt aan om systematisch ook ertapenem of imipenem te testen**. Ertapenem is gevoeliger dan de andere producten om OXA-48 carba-penemase op te sporen, maar is minder specifiek (vals positieve resultaten bij ESBL's en/of cefalosporinases, gecombineerd met verminderde permeabiliteit van de celwand).

Voorbeelden van antibiogrammen van enkele CPE-stammen met verschillende resistentiemechanismen (disk diffusie)



Links boven (VIM-1 *K. pneumoniae*) met Rosco Tablets; de overige drie panels gebruiken paperschijfjes van Bio-Rad

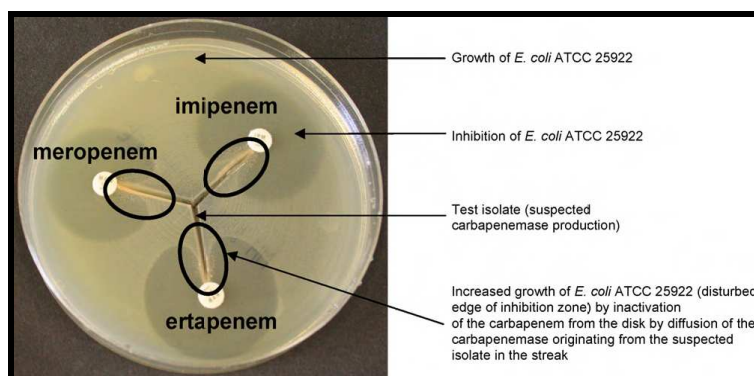
AMP: ampicilline; AMI: amikacine; AMOX/C: amox/clavulanaat; AZT: Aztreonam; CZOL: cefazoline; CIP: ciprofloxacine; CFEP: cefepime; CTAX: cefotaxime; CFOX: cefoxitine; CAZ: ceftazidime; CFUR: cefuroxime; GEN: gentamicine; MER: meropenem; NAL: Nalidixinezuur; PTZ: piperacilline/tazobactam; SXT: co-trimoxazole; TEMO: temocilline

Fenotypische methodes om de productie van carbapenemases te bevestigen

Het laboratorium kan verschillende fenotypische methodes gebruiken om carbapenemase productie te bevestigen:

De Hodge test

Een aan carbapenem-gevoelige stam (*E. coli* ATCC 25922) groeit beter door in de inhibitiezone van de carbapenem schijf op die plaatsen waar het carbapenemase van het testorganisme is doorgedrongen. Daardoor is de inhibitiezone vervormd waar het carbapenemase de carbapenems inactieveert. De test is niet zo eenvoudig in routine uit te voeren en de interpretatie is dikwijls moeilijk.



Stammen met hyperproductie van cefalosporinases en/of ESBL gecombineerd met lagere permeabiliteit van de celwand zijn vaak vals positief in deze testmethode. Daarenboven is de methode niet geschikt om het de aard van het carbapenemase te bepalen.

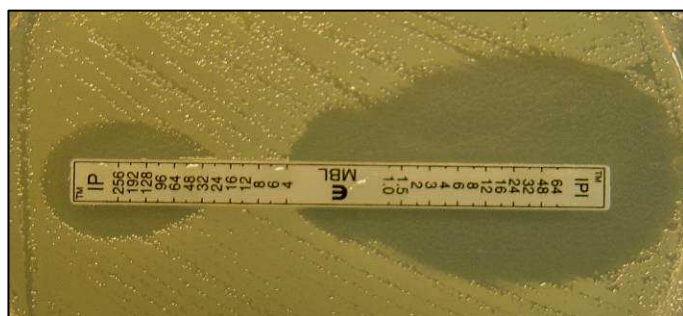
Deze test spoort KPC en OXA-48 carbapenemases goed op maar mist vaak VIM en NDM Metallo- β -lactamases.

Synergietest waarbij de carbapenemase activiteit geremd wordt

Dit onderzoek berust op het principe dat de activiteit van carbapenem antibiotica gedeeltelijk of volledig hersteld wordt in aanwezigheid van verschillende carbapenemase-inhibitoren. De specificiteit van de verschillende inhibitoren laat toe om sommige (maar niet alle) types van carbapenemases fenotypisch te identificeren.

EDTA of dipicolinezuur (DPA)

- gecombineerde schijfjes (vb: ROSCO): Imipenem (IP) vs Imipenem/EDTA (IPI) of Meropenem vs Meropenem/DPA
- Etest MBL (Imipenem vs Imipenem/EDTA)



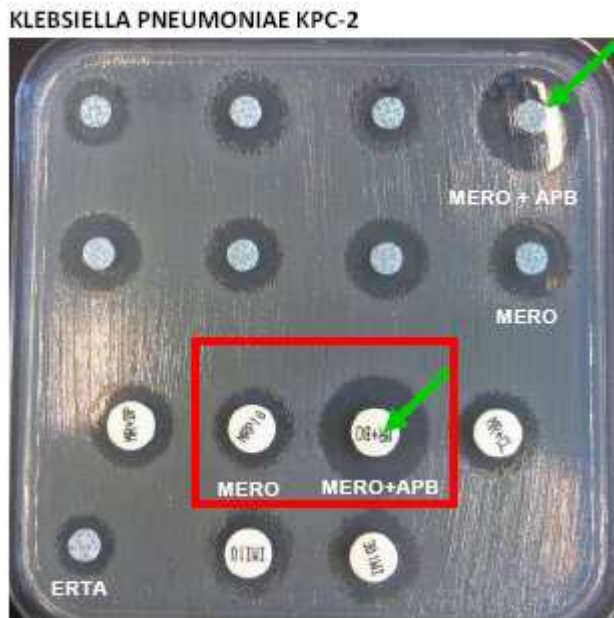
K. pneumoniae VIM-1

IP = 32 μ g/ml - IP+EDTA < 1 μ g/ml \geq
8 of \geq 3 log₂

EDTA en DPA inhiberen MBLs van klasse B (VIM/IMP, NDM); deze testmethodes missen vaak de stammen met een laag niveau van resistentie tegenover carbapenems.

Derivaten van boorzuur (phenylboronaat (PB), aminophenylboronaat (ABP))

- gecombineerde schijfjes (meropenem + ABP)
- APB inhibeert de klasse A carbapenemases (KPC)



Synergie meropenem + phenylboronaatzuur (APB)

Opgelet: APB inhibeert eveneens de AmpC cefalosporinases; deze test is dus op zichzelf niet voldoende om KPC op te sporen bij species die inherent cefalosporinases produceren (vb. *Enterobacter* spp.). Het cefalosporinase kan aangetoond worden door cloxacilline te gebruiken omdat cloxacilline specifiek het AmpC inhibeert maar geen effect heeft op KPC.

Uiteindelijk bevestigt en identificeert men carbapenemases best met moleculaire technieken (PCR, PCR technologie met DNA ligase techniek via microarray, CheckPoints, sequencing). Het referentielaboratorium past deze methode toe op elke stam binnen 24-48 uur na ontvangst; de test is heel gevoelig en specifiek om carbapenemase productie bij gekweekte micro-organismen te bevestigen.

4. OPSPOREN VAN ASYMPTOMATISCHE CPE DRAGERS

De strijd tegen de verspreiding van carbapenemases kan maar succes hebben als patiënten met CPE tijdig kunnen worden opgespoord.

Het is daarom aangewezen om CPE op een systematische wijze op te sporen bij patiënten die vanuit een buitenlands ziekenhuis overgebracht werden, ongeacht de ziekenhuisafdeling waar ze terecht komen. Daarenboven spoort men best CPE dragers op onder de patiënten die een hoog risico lopen om CPE asymptomatisch mee te dragen (immuundeficiëntie, opname in hoog risico afdelingen zoals intensieve verzorging, transplantatie, oncologie-hematologie, brandwonden) in die instellingen waar nieuwe secundaire besmettingen van CPE worden vastgesteld (cfr. algoritme, volgende pagina)

Welke sites bemonsteren?

- enkel opsporing (screening): rectale uitstrijk (eventueel stoelgangstaal). Opgelet: wissers van lies of perineum of urinestaal niet geschikt om ESBL- en CPE op te sporen
- klinische stalen: elk diagnostisch monster (wonde, drainagevocht, sputum of bronchusaspiraats, urine, enz.). Het is momenteel nog onduidelijk of deze klinische monsters zouden bijdragen om meer asymptomatische CPE-dragers op te sporen.

Welke kweekbodems gebruiken?

- Meerdere selectieve chromogene media (Brilliance CRE agar, oxoid; CHROMagar KPC, CHROMagar, Parijs; Frankrijk) zijn geschikt.
- Het chromogeen medium (ChromID ESBL; bioMérieux, Frankrijk) meestal gebruikt voor ESBL detectie is eveneens geschikt maar minder specifiek. Het is nochtans gevoeliger dan het CHROMagar KPC medium om bepaalde CPE op te sporen.
- Indien deze media niet voorhanden zijn, kan men de CPE kweken op een Mac Conkey agar waarbij men een of meerdere carbapenem schijfjes (imipenem, meropenem) in de entzone plaatst.

Goede communicatie tussen de aanvrager en het laboratorium en een specifiek ingevulde aanvraag zijn cruciaal voor de goede selectie van monsters en kweekbodems.

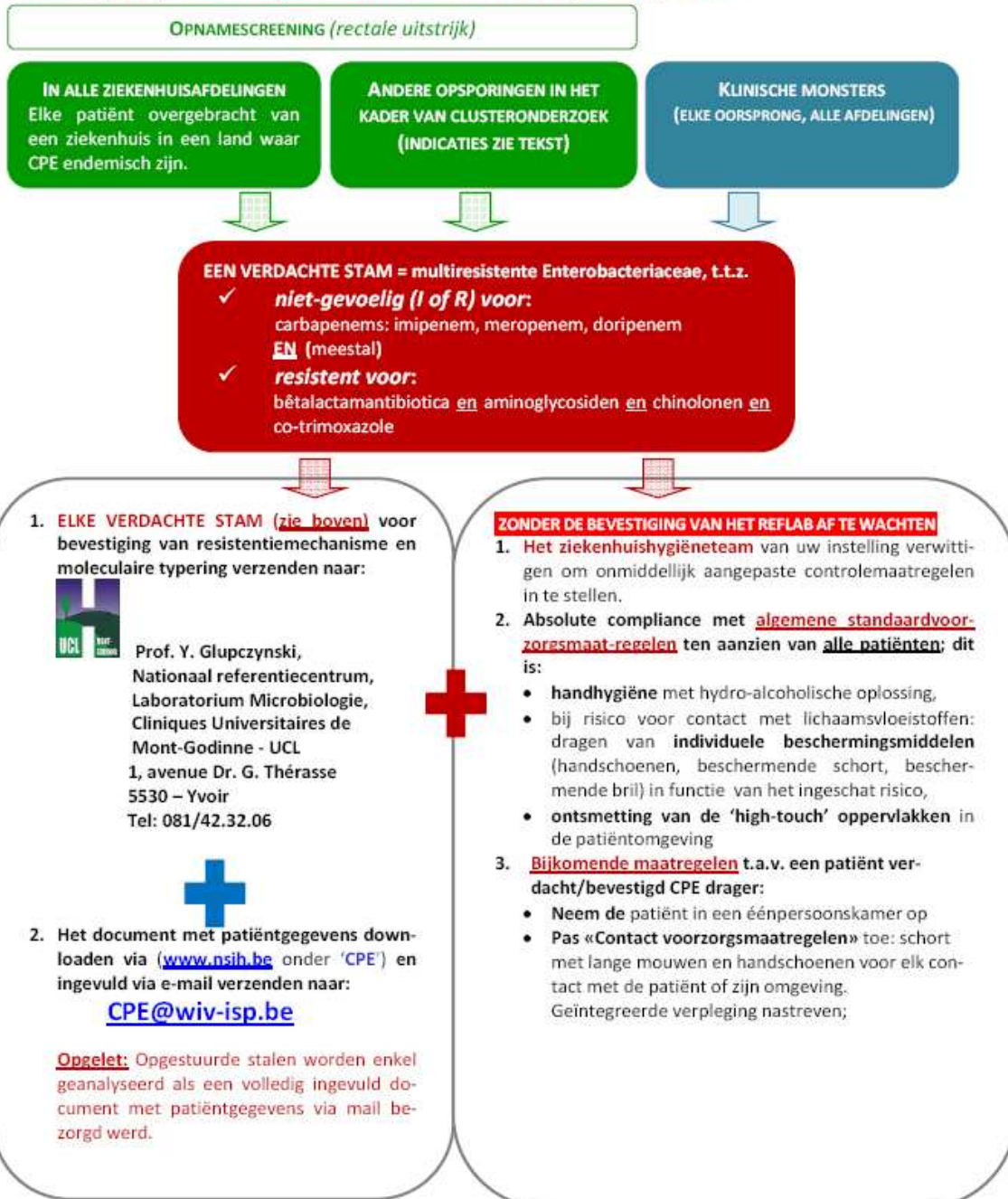
Op technisch vlak blijft de detectie van OXA-48 CPE-stammen het grootste probleem, zeker op laag niveau resistent zijn tegenover carbapenems en gevoelig blijven voor cefalosporines. Geen enkel van de hierboven genoemde selectieve media laten toe deze stammen onfeilbaar op te sporen.

De monsters aanrijken voor CPE-kweek vertraagt de procedure, en het nut ervan is nooit aangetoond.

5. BESLISSINGSBOOM BIJ VERDENKING VAN CPE

BESLISSINGSBOOM: MULTIRESIDENTE ENTEROBACTIACEAE VERDACHT VOOR CARBAPENEMASEPRODUCTIE (ALLE TYPES)

In afwachting van de publicatie van officiële richtlijnen van de Hoge Gezondheidsraad voor de aanpak van meervoudige drug-resistente organismen (MDRO), stellen we de volgende aanpak voor:



¹ **Hoog risico afdelingen:** intensieve zorgen afdeling, transplantatieafdeling, dienst oncologie/hematologie, brandwondenafdeling.

6. AANPAK VAN EEN EPIDEMIE (BIJ CLUSTERS: TEN MINSTE ÉÉN SECUNDAIR GEVAL IN EEN AFDELING)

In afwachting van de publicatie van officiële richtlijnen van de Hoge Gezondheidsraad voor de aanpak van meervoudig drug-resistente organismen (MDRO), stellen we voor om de onderstaande maatregelen dringend te nemen:

1. Organistorische maatregelen

- 1.1. De instelling richt een **multidisciplinaire uitbraakbeheersingscel** op met microbioloog, ziekenhuishygiëneteam, diensthoofden van de betrokken afdelingen, apotheker, vertegenwoordiger van de antibioticabeleidsgroep, hoofdgeneesheer, hoofd van het verpleegkundig departement, ziekenhuisdirectie, die verantwoordelijk zal zijn om de epidemie te bestrijden. Deze cel coördineert de aanpak en neemt de nodige beslissingen. Best stelt men ook een verantwoordelijke voor de interne/externe communicatie aan.
- 1.2. De uitbraakbeheersingscel legt een **register aan van alle patiënten die gekoloniseerd/geïnfecteerd zijn** met CPE en verzamelt de relevante epidemiologische informatie: datum van opname, datum waarop de CPE werd ontdekt, ziekenhuisafdeling, opnamecontext, enz...

2. Het laboratorium:

- 2.1. maakt elke nieuwe, als CPE verdachte stam ter bevestiging (+ eventueel moleculaire typering) over aan het referentielaboratorium. Het referentiecentrum zal niet systematisch alle stammen genetisch typeren maar enkel op specifieke vraag van en na overleg met het verwijzend laboratorium. Het beperkt zich strikt tot de stammen die voldoen aan de vooropgestelde criteria (bladzijde 13: Het opsporen van verdachte CPE stammen). Eenmaal de epidemie voldoende is gedocumenteerd of wanneer CPE in het betrokken ziekenhuis endemisch zijn geworden, is het nutteloos om alle nieuwe stammen systematisch naar het referentielaboratorium te verzenden.

3. Beperking van de overdracht

- 3.1. De uitbraakbeheersingscel bewaakt de **strikte toepassing van de standaard- en bijkomende voorzorgsmaatregelen** in de betrokken verpleegafdelingen.
- 3.2. De uitbraakbeheersingscel volgt de correcte toepassing van de contactvoorzorgsmaatregelen en de opname in éénpersoonkamers van **CPE-gekoloniseerde/geïnfecteerde patiënten** strikt op.
- 3.3. De instelling probeert de met CPE besmette patiënten zo weinig mogelijk naar andere verpleegafdelingen of andere verzorgingsinstellingen over te brengen om de blootstelling van vele andere patiënten te vermijden.
- 3.4. CPE-gekoloniseerde/geïnfecteerde patiënten mogen alleen behandeld en verzorgd worden door personeel dat goed op de hoogte is van de te nemen voorzorgsmaatregelen. Opleiding en informatie is daarbij essentieel, ook naar **interimpersoneel en artsen in opleiding** voor zover zij met deze patiënten contact hebben.
- 3.5. Het gebruik van vreemd materiaal zoals urinesondes en, catheters moet bij deze patiënten zorgvuldig afgewogen worden, want zij houden een bijkomend risico voor infectie met CPE in.

4. Beperken van het antibioticumgebruik

- 4.1. De uitbraakbeheersingscel en de antibioticum beleidsgroep evalueren het antibioticumgebruik in de context van de epidemie. Zij volgen de correcte uitvoering van de aanbevelingen voor beperking van het antibioticumgebruik op en passen zo nodig het antibioticumbeleid aan in de in de epidemie betrokken afdelingen.
- 4.2. De antibioticumbeleidsgroep, microbioloog en infectioloog spreken af hoe de antibioticum behandelingen van de met CPE gekoloniseerde/geïnfecteerde patiënten zullen opgevolgd worden.

5. Opsporen van CPEdragers

- 5.1. Men spoort CPE op bij alle patiënten die rechtstreeks contact hadden met CPEdragers
- 5.2. Men spoort CPE op regelmatige basis (ten minste één maal/week) op bij alle patiënten die gelijktijdig in dezelfde afdeling verblijven als een gekende CPE drager.
- 5.3. Het lijkt ook veiliger om CPE op te sporen bij alle patiënten die tijdens die clusterfase worden opgenomen in hoogrisico afdelingen (intensieve zorgen, hemato-oncologie, brandwonden) zelfs als op die afdeling (nog) geen CPE drager werd opgenomen.

6. Verder verloop van de epidemie.

Als ondanks de correcte invoering van bovengenoemde maatregelen toch nog (ten minste) één bijkomende patiënt met CPE besmet wordt:

- 6.1. kan men de verzorgingsequipes **cohorteren**. D.w.z. dat een vast team, die geen andere patiënten verzorgen, exclusief instaat voor de verzorging van met CPE-gekoloniseerde/geïnfecteerde patiënten;
- 6.2. Neemt men beter tijdelijk geen nieuwe patiënten meer op in de betrokken afdeling;
- 6.3. Vermijdt men dat patiënten uit de betrokken afdeling naar andere afdelingen worden overgebracht.

7. INTERNE EN EXTERNE COMMUNICATIE WANNEER CPE BIJ EEN PATIËNT WORDT BEVESTIGD

Interne communicatie in de instelling: wie moet verwittigd worden?

1. Het ziekenhuishygiëneteam: van zodra de transfer van een gekoloniseerde/geïnfecteerde patiënt aangekondigd/gekend is.
2. Het ziekenhuishygiëneteam licht de betrokken verpleegafdelingen en medische diensten: in over de besmetting(en) en de te nemen maatregelen om overdracht naar andere patiënten te vermijden.
3. Het team voor patiëntonthaal, waaronder zeker ook onderhoudspersoneel, interim personeel/stagiaires, paramedisch personeel.
4. Het microbiologisch laboratorium: van zodra het laboratorium een verdachte stam heeft geïdentificeerd (vóór bevestiging).
5. Het personeel van de medisch-technische diensten indien de patiënt voor onderzoek of technische/diagnostische handeling moet vervoerd worden. Beperk deze verplaatsingen zoveel mogelijk
6. Werk een alertsysteem uit dat verwittigt als deze patiënten terug worden opgenomen.

Communicatie wanneer de CPEdrager naar een andere zorginstellingen (ziekenhuis, woonzorgcentrum,..) wordt overgebracht

- Moet zoveel mogelijk vermeden worden, maar wanneer de patiënt toch wordt overgebracht, moet de toestand van CPE-dragerschap duidelijk in het hospitalisatieverslag en in het transferdocument vermeld worden.
- Naast het transferdocument is het nuttig om vooraf telefonisch contact op te nemen met de betrokken instelling zodat de onthaalstructuur aldaar de te nemen maatregelen vóór aankomst van de patiënt beter kan organiseren.

In het transferdocument en de ontslagbrief staat ten minste de volgende informatie:

- over welke bacterie en resistentie het gaat;
- waar de patiënt gekoloniseerd of geïnfecteerd is (anatomische sites);
- de laatste datum waarop de CPE werd vastgesteld;
- of de patiënt bij ontslag nog als CPE drager wordt beschouwd.
- de toestand van de patiënt bij transfer of bij ontslag

Informatie van de patiënt en zijn familie

Het ziekenhuishygiëneteam informeert de patiënt en zijn familie over het CPE-dragerschap en de voorzorgsmaatregelen die de instelling neemt om verspreiding te vermijden.

Communicatie bij ontslag naar huis

Informeert de thuiszorg (huisarts, thuisverpleging, kinesitherapeut, ...) over het CPE-dragerschap van de patiënt en geef raad over de te nemen voorzorgsmaatregelen.

REFERENTIES

- Bogaerts P, Montesinos I, Rodriguez-Villalobos H, Blairon L, Deplano A, Glupczynski Y. Emergence of clonally related *Klebsiella pneumoniae* isolates of sequence type 258 producing KPC-2 carbapenemase in Belgium. *J Antimicrob Chemother* 2010;65(2):361-2.
- Bogaerts P, Bouchahrouf W, de Castro RR, Deplano A, Berhin C, Piérard D, Denis O, Glupczynski Y. Emergence of NDM-1-producing Enterobacteriaceae in Belgium. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55(6):3036-8.
- Borer A et al. Attributable mortality rate for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bacteremia. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2009;30(10):972-6.
- Bush K, Jacoby GA. Minireview: Updated functional classification of β -lactamases. *Antimicrobial Agents and chemotherapy* 2010:969-76.
- Carrer A, Fortineau N, Nordmann P. Use of ChromID extended-spectrum beta-lactamase medium for detecting carba-penemase-producing Enterobacteriaceae. *J Clin Microbiol* 2010;48(5):1913-4.
- Cornaglia G, Rossolini GM. The emerging threat of acquired carbapenemases in Gram-negative bacteria. *Clin Microbiol Infect* 2010;16(2):99–101.
- Cuzon G, Naas T, Bogaerts P, Glupczynski Y, Huang TD, Nordmann P. Plasmid-encoded carbapenem-hydrolyzing beta-lactamase OXA-48 in an imipenem-susceptible *Klebsiella pneumoniae* strain from Belgium. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52(9):3463-4.
- ECDC, Technical report, Risk assessment on the spread of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae, 2011.
- Glupczynski Y, Huang TD, Bouchahrouf W, Rezende de Castro R, Bauraing C, Gerard M, Verbruggen AM, Deplano A, Denis O, Bogaerts P. Rapid emergence and spread of OXA-48-producing carbapenem-resistant Enterobacteriaceae isolates in Belgian hospitals. *Int J Antimicrob Agents*, 2011 (in press).
- Huang TD et al. Rapid emergence of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae isolates in Belgium. *Euro Surveill* 2011;16(26).
- Kumarasamy KK, Toleman MA, Walsh TR, Bagaria J, Butt F, Balakrishnan R, et al. Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and the UK: a molecular, biological, and epidemiological study. *Lancet Infect Dis* 2010;10:597-602.
- Livermore D, Woodford N. New carbapenemase, NDM-1, linked to India and Pakistan. *ARMRL news*, Health Protection Agency, Summer, Issue 23, 2009.
- Livermore DM, Woodford N. The β -lactamase threat in Enterobacteriaceae, *Pseudomonas* and *Acinetobacter*. *Trends in Microbiology* 2006;14 (9):413-20.

Nordmann P, Naas T, Poirel L. Global Spread of Carbapenemase producing Enterobacteriaceae. Emerg Infect Dis 2011;17:1791-8.

Queenan AM, Bush K. Carbapenemases: the versatile β -lactamases. Clin Microbiol Rev 2007;20(3):440–58.

Schwaber MJ et al. "Predictors of carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae acquisition among hospitalized adults and effect of acquisition on mortality." Antimicrob. Agents Chemother 2008;52(3):1028-33.

Souli M, Galani I, Giamarellou H. Emergence of extensively drug-resistant and pandrug-resistant Gram-negative bacilli in Europe. Euro surveill 2008;Vol. 13.

Struelens MJ, Monnet DL, Magiorakos AP, Santos O'Connor F, Giesecke J. New Delhi metallo-beta-lactamase 1-producing Enterobacteriaceae: emergence and response in Europe. Euro surveill 2010;Vol. 15.

Vaux S, Carbonne A, Thiolet JM, Jarlier V, Coignard B, RAISIN and Expert Laboratories Groups. Emergence of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in France, 2004 to 2011. Euro Surveill. 2011;16(22):pii=19880. Available online: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19880>

SAMENSTELLING VAN DE WERKGROEP

Al de deskundigen hebben **op persoonlijke titel** aan de werkgroep deelgenomen. De namen van de deskundigen van de HGR worden met een asterisk * aangeduid.

Dit advies werd in hoogdringendheid opgesteld door
GLUPCZYNSKI Y. UCL, Nationaal Referentielaboratorium CPE
GORDTS B.* Ziekenhuisnetwerk Antwerpen

Het advies werd vervolgens voor peer-review voorgelegd aan de volgende deskundigen: :

BYL B.	ULB
CATRY	WIV
DENIS O.	ULB
GERARD M.	ULB
JANS B.	WIV
MAGERMAN K.	Jessa Ziekenhuis, Hasselt
NULENS E.	AZ St Jan AV, Brugge-Oostende
SIMON A.	UCL
SURMONT I.	Heilig Hart Ziekenhuis, Roeselare
VANDENABEELE A.M.	AZ St. Lucas, Gent

Het voorzitterschap werd verzekerd door Y. GLUPCZYNSKI en B. GORDTS en het wetenschappelijk secretariaat door K. CAUWERTS.

Over de Hoge Gezondheidsraad (HGR)

De Hoge Gezondheidsraad is een federale dienst die deel uitmaakt van de FOD Volksgezondheid, Veiligheid van de Voedselketen en Leefmilieu. Hij werd opgericht in 1849 en geeft wetenschappelijke adviezen i.v.m. de volksgezondheid aan de ministers van volksgezondheid en van leefmilieu, aan hun administraties en aan enkele agentschappen. Hij doet dit op vraag of op eigen initiatief. De HGR neemt geen beleidsbeslissingen, noch voert hij ze uit, maar hij probeert het beleid inzake volksgezondheid de weg te wijzen op basis van de recentste wetenschappelijk kennis.

Naast een intern secretariaat van een 25-tal medewerkers, doet de Raad beroep op een uitgebreid netwerk van meer dan 500 experts (universiteitsprofessoren, medewerkers van wetenschappelijke instellingen), waarvan er 200 tot expert van de Raad zijn benoemd; de experts komen in multidisciplinaire werkgroepen samen om de adviezen uit te werken.

Als officieel orgaan vindt de Hoge Gezondheidsraad het van fundamenteel belang de neutraliteit en onpartijdigheid te garanderen van de wetenschappelijke adviezen die hij aflevert. Daartoe heeft hij zich voorzien van een structuur, regels en procedures die toelaten doeltreffend tegemoet te komen aan deze behoeften bij iedere stap van het tot stand komen van de adviezen. De sleutelmomenten hierin zijn de voorafgaande analyse van de aanvraag, de aanduiding van de deskundigen voor de werkgroepen, het instellen van een systeem van beheer van mogelijke belangenconflicten (gebaseerd op belangenverklaringen, onderzoek van mogelijke belangenconflicten, en een referentiecomité) en de uiteindelijke validatie van de adviezen door het College (eindbeslissingorgaan). Dit coherent geheel moet toelaten adviezen af te leveren die gesteund zijn op de hoogst mogelijke beschikbare wetenschappelijke expertise binnen de grootst mogelijke onpartijdigheid.

De adviezen van de werkgroepen worden voorgelegd aan het College. Na validatie worden ze overgemaakt aan de aanvrager en aan de minister van volksgezondheid en worden de openbare adviezen gepubliceerd op de website (www.hgr-css.be), behalve wat betreft vertrouwelijke adviezen. Daarnaast wordt een aantal onder hen gecommuniceerd naar de pers en naar doelgroepen onder de beroepsbeoefenaars in de gezondheidssector.

De HGR is ook een actieve partner binnen het in opbouw zijnde EuSANH netwerk (*European Science Advisory Network for Health*), dat de bedoeling heeft adviezen uit te werken op Europees niveau.

Indien U op de hoogte wil blijven van de activiteiten en publicaties van de HGR kan U een e-mail sturen naar info.hgr-css@health.belgium.be.