

Basistekst: LCI 04.2009
Vlaamse versie: 08.2018

1	Algemeen	4
2	Ziekte	4
2.1	Verwekker	4
2.2	Pathogenese	5
2.3	Incubatieperiode	5
2.4	ziekteverschijnselen	6
2.4.1	<i>Huidinfecties</i>	6
2.4.2	<i>Invasieve infecties</i>	7
2.4.3	<i>Toxinegedieerde ziektebeelden</i>	8
2.5	Verhoogde kans op ernstig beloop	8
2.6	Immuniteit	9
3	Diagnostiek	9
3.1	Microbiologische diagnostiek	9
3.2	Overige Diagnostiek	9
4	Besmetting	10
4.1	Reservoir	10
4.2	Besmettingsweg	10
4.3	Besmettelijke periode	10
4.4	Besmettelijkheid	10
5	Desinfectie	10
6	Verspreiding	11
6.1	Risicogroepen	11
6.2	Voorkomen in de wereld	11
6.3	Voorkomen in België	11
7	Behandeling	11
8	Primaire preventie	12
8.1	Immunisatie	12
8.2	Algemene preventieve maatregelen	12
9	Maatregelen naar aanleiding van een geval	12
9.1	Bronopsporing	12
9.1.1	<i>S. aureus</i>	12
9.1.2	<i>MRSA</i>	13
9.2	Contactonderzoek	13
9.3	Maatregelen ten aanzien van patiënten en contacten	13
9.3.1	<i>S. aureus</i>	13
9.3.2	<i>MRSA</i>	13
9.4	Profylaxe	14
9.5	Wering van werk, school of kinderdagverblijf	14
9.5.1	<i>S. aureus</i>	14
9.5.2	<i>MRSA</i>	14
10	Overige activiteiten	15
10.1	Meldingsplicht	15
10.2	Inschakelen van andere instanties	15

3.04.2018 Richtlijn infectieziektebestrijding Vlaanderen – Staphylococcus aureus-infecties, inclusief MRSA 2/17

10.3	Andere draaiboeken en richtlijnen	15
10.4	Beschikbaar voorlichtings- en informatiemateriaal	15
	Literatuur	15



1 Algemeen

De naam *Staphylococcus* is in 1881 bedacht door de Schotse chirurg Alexander Ogston, die dit micro-organisme regelmatig aantroef in abscessen. Stafylokokken zijn grampositieve kokken (kogelbacteriën) die in druiventrosvorm liggen (staphyle is het Griekse woord voor druiventros). Stafylokokken komen voor als commensale huidflora en kunnen in twee hoofdgroepen worden ingedeeld: coagulase en niet-coagulase producerende stafylokokken. Coagulase wordt voornamelijk geproduceerd door de soort *Staphylococcus aureus*. Niet-coagulase producerende stafylokokken zoals *S. epidermidis*, vallen buiten het bestek van deze richtlijn. *S. aureus* kan verschillende klinische ziektebeelden veroorzaken die tevens epidemische vormen kunnen aannemen. De ziektebeelden wisselen sterk. Men kan *S. aureus*-infecties onderverdelen in oppervlakkige huidinfecties en invasieve infecties. Onder de invasieve infecties worden ook diepe huidinfecties verstaan. Deze infecties ontstaan zowel onder de algemene bevolking (*community associated* infecties), als in zorginstellingen (nosocomiale of zorginfecties).

Deze richtlijn behandelt vooral community associated infecties, welke voornamelijk huidinfecties betreffen. *S. aureus*-voedselvergiftiging is geen infectie maar een intoxicatie en wordt daarom beperkt behandeld in deze richtlijn. De maatregelen bij methicilline resistente *S. aureus* (MRSA) zijn deels gelijk aan de maatregelen bij methicilline gevoelige *S. aureus*.

2 Ziekte

2.1 VERWEKKER

Het geslacht *Staphylococcus* omvat meer dan 20 soorten. *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. haemolyticus* en *S. saprophyticus* worden bij de mens het meest geïsoleerd. Het ziekmakende en verspreidende vermogen van een *S. aureus*-stam wordt grotendeels bepaald door de aanwezigheid van virulentiefactoren, zoals de exotoxinen Toxische Shock Syndroom Toxine-1 (TSST-1) en het Panton-Valentine Leukocidine (PVL).

Exotoxinen

Het exotoxine TSST-1 is een superantigeen dat door aspecifieke activatie van T-lymfocyten het Toxische Shock Syndroom veroorzaakt. PVL is een *S. aureus*-exotoxine dat kan leiden tot abcederende en necrotiserende infecties van de huid, subcutaan weefsel en de longen. De laatste jaren is wereldwijd vooral een toename te zien van infecties van de huid en weke delen met PVL-positieve *S. aureus*-stammen. PVL-productie kan zowel voorkomen bij MRSA als bij methicilline-gevoelige *S. aureus* (MSSA). Algemeen is minder dan 5% van de *S. aureus*-stammen PVL-positief. Echter, het merendeel van de *S. aureus*-stammen (in de tweede lijn) die geassocieerd zijn met abcederende infecties die buiten het ziekenhuis zijn ontstaan, zijn PVL-positief. In hoeverre het PVL-toxine zelf verantwoordelijk is voor de bovengenoemde ziektebeelden is nog onduidelijk. Andere geassocieerde toxines spelen eveneens een essentiële rol.

MRSA

Methicillineresistentie berust op de aanwezigheid van het *mecA*-gen in *S. aureus*. Dit gen codeert voor de productie van een gemodificeerd penicillinebindend eiwit, het PBP-2a, dat een verminderde affiniteit bewerkstelligt voor betalactam-antibiotica. Dit resulteert in een ongevoeligheid voor alle betalactam-antibiotica, met uitzondering van enkele recente producten zoals ceftaroline (Mélard, et al. 2013). Vermoed wordt dat het *mecA*-gen afkomstig is van coagulase-negatieve stafylokokken en dat overdracht van het *mecA*-gen slechts uitzonderlijk optreedt. Het *mecA*-gen komt wisselend tot expressie, wat kan resulteren in verschillende minimale inhiberende concentraties (MIC) voor betalactam-antibiotica. *S. aureus* met het *mecA*-gen worden beschouwd als MRSA, ongeacht de hoogte van de MIC ($\mu\text{g/mL}$).

Een zwelling en stase in de borstklier predisponeren tot mastitis puerperalis. De ontsteking ontstaat meestal in de eerste twee tot drie weken na de bevalling en gaat gemakkelijk over tot abcedering.

Paronychium is een infectie van de nagelwal, zich uitend in zwelling en roodheid van dit gebied. Panaritium is een infectie aan de buigzijde van de vinger. Panaritium kan zich zeer snel in de diepte uitbreiden en osteomyelitis, gewricht- en peesontstekingen veroorzaken.

Een door *S. aureus* geïnfecteerde chirurgische of traumatische wond is pijnlijk, wordt toenemend rood en gezwollen en vormt uiteindelijk pus. Bij chirurgische wonden is het van belang te bepalen hoe diep deze infectie is om een adequate therapie in te kunnen stellen.

Cellulitis is een zich plotseling uitbreidende infectie van de huid en het onderhuidse vet. Wondjes, ulcera en furunkels predisponeren tot het ontwikkelen van cellulitis. Binnen enkele dagen ontstaat rondom de laesie lokale pijn en roodheid, die snel verergert. Het gebied kan zeer uitgebreid in omvang zijn, is rood, warm en gezwollen. In tegenstelling tot erysipelas (vnl. veroorzaakt door *Streptococcus pyogenes*) zijn de grenzen van de laesie niet verheven en niet scherp begrensd, hoewel het onderscheid tussen erysipelas en cellulitis lastig kan zijn. Regionale lymfadenopathie is normaal, en bacteriëmie kan ontstaan. Ook kunnen zich lokaal abscessen ontwikkelen. Daarnaast hebben de patiënten koorts, malaise en vaak koude rillingen.

2.4.2 Invasieve infecties

Een bloedstroominfectie door *S. aureus* ontstaat secundair aan een lokale infectie met dit micro-organisme, of vanuit een endovasculaire haard. De geïnfecteerde foci kan men verdelen in extravasculair (cellulitis, ulcera, brandwond en dergelijke) en intravasculair (perifere of centraal veneuze katheter, intraveneus drugsgebruik). In 10 tot 20% van de gevallen kan geen oorzakelijke focus worden gevonden. Bij een bacteriëmie is het belangrijk om een endocarditis, een epiduraal abces en/of een spondylodiscitis uit te sluiten. Het algemeen klinisch beeld is dat van een plotseling zeer zieke patiënt met koude rillingen en snel stijgende temperatuur. Vaak klaagt de patiënt over gewrichtspijnen. Indien behandeling met antibiotica niet tijdig wordt gestart, kunnen metastatische ontstekingshaarden en orgaanfalen ontstaan. Deze haarden kunnen in elk orgaan ontstaan maar hebben een voorkeur voor de nieren, longen, lange pijpbeenderen (kinderen) en wervels (volwassenen), en kunnen gaan abcederen. Een *S. aureus*-sepsis heeft een hoge letaliteit.

Endocarditis is een ernstige infectie van één van de hartkleppen, die langdurig met intraveneuze antibiotica dient te worden behandeld, eventueel met hartklepvervanging. Bij een *S. aureus*-bacteriëmie moet, zoals reeds vermeld, een endocarditis worden uitgesloten. Klinisch kan men in 20 tot 50% van de gevallen huidlaesies aantreffen, zoals splinterbloedinkjes (nagels), petechiën (conjunctiva, extremiteiten) en tekenen van vasculitis (oslerknobbeltjes en janewaylaesies). Een *S. aureus* endocarditis kan fulminant verlopen maar een ook een endocarditis lenta-achtig beeld geven. Meestal is de endocarditis linkszijdig. In geval van intraveneus drugsgebruik moet men aan rechtszijdige endocarditis denken. Een dergelijke patiënt kan zich presenteren met een abcederende pneumonie.

Een abces (etterbui) is een puscollectie in een niet eerder bestaande ruimte. *S. aureus*-abcessen ontstaan lokaal, secundair aan een (oppervlakkige) huid- of weke deleninfectie, of op afstand als gevolg van een bacteriëmie. Klinische symptomen zijn afhankelijk van de lokalisatie en uitgebreidheid van het abces. Niet adequaat of onbehandelde abcessen resulteren meestal in recidiverende bloedstroominfecties (bacteriëmieën).

Pneumonie

4 Besmetting

4.1 RESERVOIR

Mens en dier: onder andere hond, kat, paard, pluimvee, rund en varken.

4.2 BESMETTINGSWEG

Direct contact via de handen is de belangrijkste besmettingsweg. Daarnaast vindt verspreiding van stafylokokken plaats door de lucht (op huidschilfers, aerosolen) of via secundaire bronnen in de directe omgeving (kleding, beddengoed, speelgoed). *S. aureus* kan 7 dagen tot 7 maanden overleven in de omgeving en van hieruit besmettingen veroorzaken (Kramer et al, 2006).

4.3 BESMETTELIJKE PERIODE

Niet van toepassing.

4.4 BESMETTELIJKHEID

Vanuit dragerschap (30% van de bevolking) kunnen infecties ontstaan (endogeen) en dit kan leiden tot infecties bij anderen (exogeen). Zolang dragerschap bestaat, is er kans op verhoogde besmettelijkheid voor de patiënt zelf en anderen. Mensen met geïnfecteerde huidlaesies verspreiden veel grotere aantallen *S. aureus* dan gezonde neusdragers. Sommige individuen 'strooien' huidschilfers met *S. aureus* in hun omgeving. Meestal hebben deze mensen een huidaandoening zoals eczeem, psoriasis of ichthyosis. Bij een epidemie is het belangrijk dergelijke 'strooiers' te identificeren. Ook individuen die neus- en perineumdrager zijn van *S. aureus* verspreiden grotere aantallen *S. aureus* dan personen die elders met *S. aureus* zijn gekoloniseerd. In ziekenhuizen is de kans op verspreiding en besmetting significant hoger dan daarbuiten: er zijn meer bronnen (dragers en geïnfecteerden) en meer potentiële 'portes d'entrée' (wonden, katheters en dergelijke) aanwezig. Om een infectie te veroorzaken zijn grote aantallen bacteriën nodig. In aanwezigheid van vreemde lichamen, zoals hechtingen en intravasculaire katheters, daalt de minimale infectiedosis echter sterk. Stolsels, of vermindering van lokale doorbloeding in wonden, hebben een soortgelijk effect. Stafylokokken zijn niet goed bestand tegen verhitte, maar wel tegen uitdroging en bevriezing, waardoor zij lang (enkele maanden) buiten hun natuurlijke gastheren in het milieu (bijvoorbeeld op haar, huidschilfers en stof of inerte materialen) kunnen overleven en nieuwe gastheren bereiken.

5 Desinfectie

(zie: Richtlijn Reiniging, desinfectie en sterilisatie in de openbare gezondheidszorg-Standaardmethoden)

6 Verspreiding

6.1 RISICOGROEPEN

S. aureus-stammen verspreiden zich optimaal tussen mensen die dicht op elkaar leven zoals in zorginstellingen en binnen het gezinsverband. Overdracht van dier op mens kan voorkomen bij personen die in contact komen met besmette dieren of karkassen.

Een verhoogd risico op infecties lopen:

- > personen die drager zijn van *S. aureus*;
- > pasgeborenen en ouderen;
- > personen met huidaandoeningen zoals eczeem, psoriasis, verwondingen en brandwonden;
- > patiënten met een verminderde weerstand (diabetes mellitus, mucoviscidose, chronische nierinsufficiëntie, agammaglobulinemia, chronisch granulomateuze ziekte en leveraandoeningen);
- > intraveneuze drugsgebruikers;
- > patiënten met langdurig gebruik van een intraveneuze katheter, hemodialyse, peritoneaal dialyse, shunts en chirurgie in het algemeen;
- > patiënten met een langdurige behandeling met immunosuppressiva (corticosteroïden, chemotherapie);
- > patiënten met een influenza-infectie;
- > patiënten met lichaamsvreemd materiaal zoals hechtingen en een externe fixator.

6.2 VOORKOMEN IN DE WERELD

S. aureus-infecties komen wereldwijd voor. De hoogste incidentie wordt gevonden in situaties waar veel mensen zijn (crowding) en de persoonlijke hygiëne suboptimaal is. MRSA komt vooral voor in landen met een relatief hoog antibioticagebruik. In Amerika en Japan zijn al meer dan 50% van de klinische *S. aureus*-isolaten methicilline resistent. Het percentage MRSA onder de invasieve *S. aureus*-isolaten in Europa varieert van 1% in Zweden, Noorwegen en Nederland, tot meer dan 40% in Roemenië, Portugal en Malta. In landen waar MRSA veel voorkomt in ziekenhuizen is ook de prevalentie van MRSA onder de open bevolking aan het stijgen (1 à 3 %) (ECDC, 2016).

6.3 VOORKOMEN IN BELGIË

In België wordt de surveillance van zorginfecties en antibioticumresistentie (NSIH) uitgevoerd door Sciensano. De nationale incidentie van nosocomiaal-verworven MRSA was driemaal lager in 2014 dan in 2003 (daling van 4 gevallen/1000 opnames in 2003 naar 1.2/1000 opnames in 2014) (WIV 2014). In Vlaanderen daalde de incidentie van nosocomiaal verworven MRSA van 2.4 gevallen (2004) naar 0.6 gevallen per 1000 opnames in 2014 (test voor lineaire trend 2003-2014, cohorte van ziekenhuizen met min. 5 deelnames sinds 1994: jaarlijkse daling -0.21 nieuwe gevallen/1000 opnames, $p < 0.001$).

In 2014 werd bij 13% van de opgenomen patiënten een opnamescreening voor MRSA uitgevoerd. De incidentie bedroeg 6 patiënten die MRSA positief waren bij opname per 1000 opnames.

De proportie MRSA stammen uit klinische isolaten met *S. aureus* bij gehospitaliseerde patiënten daalde van 30,3% in 2004 naar 16,3% in 2014.

7 Behandeling

Bij oppervlakkige, gelokaliseerde infecties (niet impetigo), zonder koorts, volstaat goede wondverzorging en goede hygiëne (handhygiëne en persoonlijke hygiëne).



Bij infecties waar toxinen een belangrijke rol spelen (Toxische Shock Syndroom) wordt geadviseerd een deskundige te raadplegen, om bijvoorbeeld clindamycine (toxine remming) of gamma globuline toe te voegen. Behandeling van MRSA-infecties vindt bijgevolg plaats in overleg met een arts-microbioloog of infectioloog. Ook bij bekende MRSA-dragers of patiënten met een hoog risico op MRSA-dragerschap is het bij ernstige infecties van belang om met de arts-microbioloog of infectioloog te overleggen. Het kan immers noodzakelijk zijn voor een andere empirische therapie te kiezen (www.bcfi.be).

Bij een epidemische verheffing met PVL positieve *S. aureus* infecties, moeten de bron(nen) en contacten worden opgespoord en zo nodig behandeld en vervolgens ook gedekoloniseerd. Epidemiologische gegevens (bijvoorbeeld eerste ziektedag), kweken en typering kunnen clustering aantonen en de mogelijke bron en verspreidingspatronen aanwijzen.

9.1.2 MRSA

- Ziekenhuis: zie richtlijn BICS (2005) en tussenadvies HGR MDRO (2017).
- Woonzorgcentrum: zie richtlijn BICS (2005).
- Andere:
Bij een epidemische verheffing met PVL positieve MRSA infecties, moeten de bron(nen) en contacten worden opgespoord en zo nodig behandeld en vervolgens ook gedekoloniseerd. Epidemiologische gegevens (bijvoorbeeld eerste ziektedag), kweken en typering kunnen clustering aantonen en de mogelijke bron en verspreidingspatronen aanwijzen.

9.2 CONTACTONDERZOEK

Zie 9.1

9.3 MAATREGELEN TEN AANZIEN VAN PATIËNTEN EN CONTACTEN

9.3.1 *S. aureus*

De te nemen maatregelen bij zowel PVL positieve als negatieve *S. aureus* staan beschreven in de folder CA MRSA of MSSA.

Bij een epidemische verheffing in een collectiviteit, zie onderstaande maatregelen bij MRSA.

Gezinssituatie

Bij een patiënt met *S. aureus*-infectie wordt alleen de betrokken patiënt indien nodig (infectie) behandeld, zo nodig in overleg met de microbioloog of infectioloog. Overige maatregelen zijn niet nodig, tenzij verspreiding van *S. aureus*-infecties is aangetoond (zie 9.1 - 9.2).

Indien er sprake is van een PVL+ *S. aureus* of recidiverende PVL-negatieve *S. aureus*, moet de patiënt na behandeling ook gedekoloniseerd worden (zie omzendbrief / folder CA MSSA).

In geval van recidiverende huidletsels met PVL + *S. aureus* of een uitbreiding binnen het gezin, moeten naast de patiënt (na behandeling) ook de gezinsleden mee gedekoloniseerd worden, ongeacht of deze drager zijn of niet. Deze dekolonisatie start voor alle gezinsleden op één zelfde dag, nadat alle huidletsels genezen zijn.

Collectiviteit

Bij een uitbraak met *S. aureus* in een collectiviteit – bronopsporing en contactonderzoek (zie 9.1 en 9.2)

9.3.2 MRSA

Gezinssituatie

Bij een patiënt met een MRSA infectie wordt alleen de betrokken patiënt behandeld, zo nodig in overleg met de microbioloog of infectioloog. Na de behandeling moet de patiënt ook gedekoloniseerd worden.

- Prevost G. et al. Epidemiological data on *Staphylococcus aureus* strains producing synergohymenotropic toxins. J Med Microbiol 1995;42:45.
- Stacey AR, Endersby KE, Chan PC, Marples RR. An outbreak of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* infection in a rugby football team. Br J Sports Med. 1998;32(2):153-154.
- Stichting Werkgroep Antibioticabeleid (SWAB). Optimaliseren van het antibioticabeleid in Nederland XI SWAB richtlijn Behandeling MRSA dragers. Amsterdam (2007)
- Timen A, Wannet W, Bos BJ, Heck M. Impetigo: de feiten op een rij. Infectieziekten Bulletin 2002;13(11):423-5.
- Vandendriessche S, Vanderhaeghen W, Soares FV, Hallin M, Catry B, Hermans K, Butaye P, Haesebrouck F, Struelens MJ, Denis O. Prevalence, risk factors and genetic diversity of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carried by humans and animals across livestock production sectors. J Antimicrob Chemother. 2013 Jul;68(7):1510-6. doi: 10.1093/jac/dkt047. Epub 2013 Feb 20. PubMed PMID: 23429641.
- Vanderhaeghen W, Soares FV, Hallin M, Catry B, Hermans K, Butaye P, Haesebrouck F, Struelens MJ, Denis O. Prevalence, risk factors and genetic diversity of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carried by humans and animals across livestock production sectors. J Antimicrob Chemother. 2013 Jul;68(7):1510-6. doi: 10.1093/jac/dkt047. Epub 2013 Feb 20. PubMed PMID: 23429641.
- Vonk AG, Vandenbroucke-Grauls CMJE. Methicillineresistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) in de gemeenschap. NTVG 2007;151:401-7.
- Wannet WJB. et al. Bijzondere MRSA's in Nederland. Stammen in het bezit van het Panton-Valentine Leucocidine (PVL) gen. Infectieziekten Bulletin 2003;14(3):72 – 73.
- Wannet WJB. et al. MRSA in Nederlandse ziekenhuizen: surveillanceresultaten 2005-2006 en recente ontwikkelingen. Infectieziekten Bulletin 2007;18(10):347-351.
- Wetenschappelijk Instituut voor Volksgezondheid. Surveillance van antibioticaresistente bacteriën in Belgische ziekenhuizen – Jaarrapport 2014.
http://www.nsih.be/download/MRSA/MRSA_ESBL_CPE_Y2014/RAPPORT_AMR_Y2014_NL.pdf
- Zetola N, Francis JS, Nuermberger EL, Bishai WR. Review Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an emerging threat. The Lancet Infectious Diseases 2005;5:275-286.