Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu
*Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport*

> Retouradres Postbus 1 3720 BA Bilthoven

Aan de Directeur-Generaal van de Volksgezondheid
Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
Mevr. drs. A. Berg
Postbus 20350
2500 EJ DEN HAAG

A. van Leeuwenhoeklaan 9
3721 MA Bilthoven
Postbus 1
3720 BA Bilthoven
www.rivm.nl

KvK Utrecht 30276683

T: 030 274 70 00
E: lci@rivm.nl

Ons kenmerk
00054/2018 LCI

Datum 9 november 2018
Betreft Adviesbrief n.a.v. deskundigenberaad *Plasmide-gemedieerde verspreiding van NDM-5*

Geachte mevrouw Berg,

Zoals aangekondigd, heb ik op 1 november 2018 een deskundigenberaad belegd over plasmide-gemedieerde verspreiding van NDM-5. Recent is gebleken dat er in het Zaans Medisch Centrum (ZMC) te Zaandam verspreiding van NDM-5 positieve *Citrobacter freundii* en plasmide-gemedieerde verspreiding van NDM-5 heeft plaatsgevonden. Ondanks ingestelde maatregelen werden er kortgeleden bij screening nog nieuwe dragers gevonden (d.i. bacterie met NDM-5 aangetroffen in feces, maar geen infectie). Dit rechtvaardigt een nadere beoordeling van het mogelijke gevaar voor de volksgezondheid in Nederland bij deze en mogelijke toekomstige uitbraken van carbapenemase-producerende Enterobacteriaceae (CPE) met plasmide-gemedieerde verspreiding.

Tijdens dit beraad is door (medisch) specialisten op het gebied van medische (moleculaire) microbiologie, infectiepreventie, infectieziektebestrijding, en door deskundigen van het Centrum Infectieziektebestrijding van het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (CIb-RIVM) de huidige stand van zaken in het ZMC besproken en zijn adviezen ter ondersteuning van de aanpak en voor mogelijke toekomstige uitbraken gegeven. Hieronder volgt een samenvatting van dit beraad, gevolgd door de adviezen.

Samenvatting

Achtergrond
NDM-5 is de benaming voor een resistentiemechanisme dat bacteriën ongevoelig maakt voor carbapenems, een laatste redmiddel antibioticum. De bacteriën die dit soort mechanisme vertonen behoren tot het genus *Enterobacteriaceae* en worden aangeduid als CPE. De genetische code voor dit type resistentie ligt op een plasmide, een stuk mobiel genetisch materiaal dat uitgewisseld kan worden tussen verschillende gramnegatieve bacteriespecies. Surveillance van CPE in Nederland wordt gedaan door het RIVM via het Type-Ned systeem.

In februari 2018 is in het ZMC een uitbraak gedetecteerd van NDM-5 positieve *Citrobacter freundii*. Conform afspraken is deze uitbraak gemeld aan het landelijke signaleringsoverleg zorginfecties en antimicrobiële resistentie (SO-ZI/AMR) en zijn maandelijks updates gegeven. De meeste stammen zijn ook opgestuurd naar het RIVM voor typering. Gezien de doorgaande transmissie en onduidelijkheid over de bron(nen) heeft het SO-ZI/AMR de uitbraak tijdens haar bijeenkomst van 9 oktober 2018 in fase 4 geclassificeerd. Dit werd dus niet zozeer ingegeven door de grootte van de uitbraak (die vooralsnog beperkt lijkt tot 24 patiënten die drager zijn, maar niet ziek zijn van de bacterie), maar door zorgen over voortgaande transmissie.

Huidige stand van zaken
Tot op heden zijn er 24 patiënten positief bevonden voor NDM-5. Daarvan is momenteel nog 1 patiënt opgenomen in het ziekenhuis, zijn er 6 opgenomen in een verpleeghuis, bezoeken 3 patiënten de dagverpleging, zijn 9 patiënten ontslagen naar huis en zijn 5 patiënten overleden (met, maar niet aantoonbaar ten gevolge van NDM-5). In bijna alle gevallen gaat het om dragerschap zonder (bijkomende) infectie. De twee meest recente cases (begin oktober gedetecteerd) komen, net als de meerderheid van de andere gevallen, niet uit gericht contactonderzoek rondom dragers, maar uit de wekelijkse screeningsronde in het ziekenhuis. Eén van de twee patiënten was al eerder opgenomen geweest in het ZMC. De transmissieroute is dus nog niet duidelijk.

Initieel werden alleen NDM-5 positieve *C. freundii* gevonden. Moleculaire typering door het RIVM toont aan dat dit identieke stammen waren en er in de eerste instantie sprake was van klonale verspreiding van deze bacterie die het NDM-5 plasmide draagt. Echter, in de loop van de uitbraak zijn ook enkele NDM-5 positieve *E. coli*, *E. cloacae*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca* en *R. planticola* gevonden waarbij bij twee patiënten meer dan één stam is gevonden. Aangezien de plasmiden identiek lijken te zijn, is daarmee (horizontale) plasmide-gemedieerde verspreiding van NDM-5 tussen verschillende bacteriespecies aannemelijk.

Maatregelen ziekenhuis
Het outbreakmanagementteam van het ziekenhuis heeft verschillende maatregelen ingesteld. De infectiepreventie is geïntensiveerd en er is een sterke focus gelegd op scholing van personeel en auditing. Toen de uitbraak langer duurde dan verwacht is in mei 2018 een extern expertteam aangesteld. Alle beleidsveranderingen m.b.t. de uitbraak gingen in overleg met dit team en ook toetsten zij de ingestelde maatregelen.

Aangezien direct contact met positieve patiënten niet de belangrijkste risicofactor voor dragerschap bleek, is onderzoek gedaan naar mogelijke omgevingsbronnen. Hierbij kwam al snel in beeld dat het afvalverwerkingssysteem in dit nieuw gebouwde ziekenhuis (door middel van vermalers) niet naar behoren heeft gewerkt. Dit had onder andere overstromingen van het riool tot gevolg door incompatibiliteit van de riolering op de vermalers. Dit heeft vrijwel zeker geleid tot

omgevingsbesmetting met fecale flora, mede doordat de vermalers (na uitval en reparaties) door het ziekenhuis heen zijn verplaatst. De vermalers zijn inmiddels buiten gebruik gesteld.

Door middel van kweken van de omgeving rond positief bevonden vermalers en op kamers van positieve patiënten – zoals het afvalverwerkingssysteem, doucheputten, wastafels en toiletten – is vastgesteld dat ook de omgeving besmet was. Een aantal van deze stammen zullen nog getypeerd worden bij het RIVM, om hun betrokkenheid bij de NDM-5 uitbraak te bevestigen. Samen met het RIVM wordt momenteel ook het rioleringssysteem en mogelijke besmetting hiervan uitgezocht. Hierbij behoort ook het uitsluiten van besmetting van het gerecirculeerde 'grijs water', waarmee toiletten worden doorgespoeld. De eerste resultaten van de testen na het instellen van de maatregelen laten zien dat dit inderdaad niet aan de orde is.

Er zijn al veel maatregelen getroffen in het ZMC, maar de leden van het DB hebben nog wel aanvullingen en opmerkingen. Tijdens het deskundigenberaad is geadviseerd om een netwerkanalyse te doen op de patiënten, die losgekoppeld is van tijd om eventuele nog niet onderkende transmissieroutes in beeld te brengen. De ervaring leert dat dit goed kan werken bij uitbraken van gramnegatieve bacteriën. Tevens wordt geadviseerd om een externe audit te laten uitvoeren om een beeld van de infectiepreventie in het ziekenhuis te krijgen. Tot slot is geadviseerd aan het A-team van het ziekenhuis om na te gaan of het gevoerde antibioticabeleid selectie in de hand kan werken en te heroverwegen welke antimicrobiële middelen als reservemiddel moeten worden geclassificeerd.

Maatregelen buiten het ziekenhuis
Bij overplaatsing van patiënten wordt informatie meegeven voor de behandelend arts en de patiënt zelf. De ontvangende organisatie (verpleeghuis, thuiszorg) wordt geïnformeerd over het dragerschap. In een verpleeghuis wordt contactonderzoek geïnitieerd wanneer dit nodig wordt geacht. Verpleeghuizen in de omgeving zijn extra gewezen op het belang van een goed infectiepreventiebeleid. Onduidelijk is nog hoe aan deze adviezen opvolging gegeven wordt.

In de openbare gezondheidszorg (OGZ) kunnen de LCI-richtlijn BRMO en de richtlijn 'Maatregelen tegen overdracht van *Klebsiella* Oxa-48 buiten het ziekenhuis', opgesteld ten tijde van de uitbraak in het Maasstad ziekenhuis (2011), toegepast worden. Dit is met name van belang voor patiënten die in de thuissituatie zorg ontvangen. Een specifieke richtlijn voor BRMO in de thuiszorg ontbreekt. Er zijn signalen dat men in de thuiszorg moeite ondervindt met infectiepreventiemaatregelen. Ook moet de patiënt soms zelf zorg (en kosten) dragen voor de beschikbaarheid van persoonlijke beschermingsmiddelen voor de zorgverlener, wat niet altijd gebeurt c.q. vergoed wordt door de verzekeraar.

De GGD kan advies en ondersteuning bieden met betrekking tot de aanpak van BRMO in de OGZ. Zij kan echter niet direct dragers of zorgverleners in de thuiszorg benaderen. Dit kan alleen als de patiënt via

de behandelaar (ziekenhuis of na overdracht van de zorg: huisarts) toestemming geeft dat de GGD contact opneemt. Het DB verzoekt het ziekenhuis daarom uitdrukkelijk medewerking te verlenen om dit soepel en snel te laten verlopen zodat contacten gelegd kunnen worden.

Knelpunten
De WIP-richtlijn bood het ziekenhuis geen goede houvast, omdat de richtlijn verlopen is en de WIP-richtlijn niet bedoeld is voor uitbraaksituaties. Daarom heeft men vooral gebruik gemaakt van WHO-protocollen. Er is dringend behoefte aan aangepaste richtlijnen met actuele informatie over infectiepreventie met betrekking tot (uitbraken van) bijzonder resistente micro-organismen inclusief CPE.

Over een aantal zaken ontbreken momenteel richtlijnen. Bijvoorbeeld, hoe vaak een van dragerschap verdachte patiënt gekweekt moet worden om negatief te worden bevonden, is niet beschreven in richtlijnen. Ook is onduidelijk hoe lang na een blootstelling een patiënt gekweekt moet worden (dit in verband met passage door de darm, alvorens een kweek van feces positief kan worden). Tevens is onbekend na hoeveel tijd een drager weer negatief verklaard kan worden, of hoeveel opeenvolgende, negatieve kweken dit mogelijk maakt. Het DB heeft geadviseerd om vooralsnog het protocol van het Maasstad ziekenhuis aan te houden. Aan de NVMM zal gevraagd worden een voorlopig operationeel protocol c.q. definitieve landelijke richtlijn voor het testbeleid te ontwikkelen.

In het recent gebouwde ziekenhuis zijn nog ruimtelijke verbeterpunten door te voeren die van essentieel belang zijn voor infectiepreventie. Mogelijk kunnen aanpassingen in de inrichting, zoals het aanbrengen van een plankje voor persoonlijke materialen (zoals tandenborstels en dergelijke) bijdragen aan het verminderen van het potentiële besmettingsrisico uit natte bronnen. In het ZMC worden materialen zoals bedden regelmatig verplaatst om efficiëntie in de bedrijfsvoering te bewerkstelligen. Dit gebeurde aanvankelijk met routinematige, maar zonder periodieke dieptereiniging, zodat deze materialen het vehikel zouden kunnen worden voor potentiële overdracht van BRMO. Deze interventie wordt nu doorgevoerd.

De landelijke gebruikersgroep van dit specifieke type vermalers is gevraagd uit te zoeken of de vermalers tussen ziekenhuizen uitgewisseld worden, en zo ja, dit te stoppen, omdat hiermee verspreiding tussen ziekenhuizen gefaciliteerd zou worden.

Het ziekenhuis geeft aan behoefte te hebben aan een hands-on kernteam dat ter plekke kan inspecteren en adviezen kan geven, in zowel het ziekenhuis zelf als het aanliggende revalidatiecentrum waarmee het ziekenhuis veel patiënten uitwisselt. Inmiddels is gebleken dat de Raad van Bestuur van het ZMC hierin stappen heeft ondernomen.

Datum
9 november 2018

Ons kenmerk
00054/2018 LCI

Advies

Het deskundigenberaad adviseert:

- het ziekenhuis om de uitbraak te analyseren door middel van een netwerkanalyse. Het Erasmus MC kan hier mogelijk bij ondersteunen.
- het ziekenhuis om een hands-on kernteam te realiseren, dat op de ziekenhuisvloer audits kan uitvoeren en gerichte adviezen kan geven.
- het ziekenhuis om een externe audit uit te voeren. Prof. dr. A. Voss, tevens lid van het externe expertteam, kan hier in ondersteunen.
- het ziekenhuis om de patiëntgegevens – na daartoe toestemming te hebben verkregen van de patiënten – beschikbaar te maken voor de GGD.
- het A-team van het ziekenhuis om het antibioticabeleid te evalueren en eventueel aan te passen.
- de NVMM om een voorlopig operationeel protocol en, parallel daaraan, een definitieve richtlijn op te stellen met betrekking tot het kweekbeleid voor verdachte patiënten/contacten en follow-up van positieve patiënten.
- het SO-ZI/AMR om de fasering aan te passen, zodat ook een stap terug gedaan kan worden in fases wanneer dit van toepassing is.
- de landelijke gebruikersgroep om na te gaan of de vermalers (na reparatie) tussen ziekenhuizen uitgewisseld worden.

Tot een nadere mondelinge toelichting ben ik gaarne bereid.

Hoogachtend,

Prof. dr. J.T. van Dissel
Directeur CIb