

Multiresistente Enterobacter aerogenes: een probleem in Belgische ziekenhuizen

*B. Jans¹, C. Suetens¹, Y. De Gheldre², Y. Glupczynski², M. Struelens³,
P. De Mol⁴ & en de GOSPIZ⁵-werkgroep.*

Samenvatting

Sinds het begin van de jaren negentig neemt het aantal door Enterobacter aerogenes veroorzaakte infecties in Belgische ziekenhuizen gestaag toe. Dit micro-organisme was eveneens verantwoordelijk voor verscheidene outbreaks in Belgische ziekenhuizen. Parallel met dit fenomeen ontstond er een groeiend multiresistentieprobleem. Om het probleem E. aerogenes in acute Belgische ziekenhuizen te volgen, startte de afdeling Epidemiologie van het Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid in samenwerking met de Groep ter Opsporing, Studie en Preventie van Infecties in de Ziekenhuizen in 2000 een epidemiologische surveillance over multiresistente Enterobacter aerogenes. Alhoewel sinds de aanvang van de surveillance zowel de resistentieproporties als de incidentie van in een ziekenhuis verworven multiresistente Enterobacter aerogenes toenemen, zijn deze trends statistisch niet significant. Gezien de omvang van het probleem wordt de surveillance voortgezet.

Besmettelijke ziekten

Redactie

Koen De Schrijver
Annemie Forier
Ludo Mahieu
Geert Top
Emmanuel Robesyn
Viviane Van Casteren
Pierre Van Damme

Redactiesecretariaat

Riek Idema

Grafiek

Dany Smet

Hoofdredactie

Koen De Schrijver

Gezondheidsinspectie Antwerpen
Copernicuslaan 1 bus 5
2018 Antwerpen

TEL.: 03-224 62 04

FAX: 03-224 62 01

e-mail: epidemiologischbulletin@vlaanderen.be
internetadres:

<http://www.wvc.vlaanderen.be/epibul>

Verantwoordelijke uitgever

Dirk Dewolf

1 Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid, Afdeling Epidemiologie, J. Wytsmanstraat, 14
1050 Brussel, tel.: 02-642 57 36 fax: 02-642 54 10, e-mail: BJans@iph.fgov.be

2 Laboratoire de Microbiologie, Hôpital Mont Godinne, Yvoir

3 Laboratoire de Microbiologie, Hôpital Erasme, Brussel

4 Laboratoire de Microbiologie, Centre Hospitalier Universitaire Sart Tilman, Liège

5 GOSPIZ: Groep ter Opsporing, Studie en Preventie van Infecties in de Ziekenhuizen

Inleiding

Enterobacter aerogenes (*E. aerogenes*) is een Gram-negatieve, fermenterende bacil, die behoort tot de familie van de *Enterobacteriaceae*. Er bestaan veertien verschillende species van het *Enterobacter* genus. *E. aerogenes* is een gewone commensaal van de darmflora, die soms kolonisatie of infectie (bacteriëmieën, luchtwegeninfecties, postoperatieve wondinfecties, urinewegeninfecties, katheterinfecties, enz.) veroorzaakt bij verzwakte, in het ziekenhuis opgenomen patiënten.

De risicofactoren voor infectie met *E. aerogenes* zijn: langere ziekenhuisopname (1), verblijf in een intensieve zorgafdeling (2), voorafgaand antibioticagebruik (cefalosporines) (3), zware pathologieën zoals kanker en diabetes, patiënten met katheters (4) en de werklust op de afdeling (5). Naast overdracht van multiresistente *E. aerogenes* (MREA) via de handen, spelen ook de transfers van gekoloniseerde patiënten tussen verschillende afdelingen en instellingen een belangrijke rol in de verspreiding. Vandaar dat een goede communicatie en een standaardisatie van de voorzorgsmaatregelen tussen gezondheidsactoren belangrijk is.

Sinds het begin van de jaren negentig neemt het aantal door *E. aerogenes* veroorzaakte infecties in Belgische ziekenhuizen langzaam maar zeker toe. Tussen 1992 en 2001 steeg de incidentie van *E. aerogenes*-septicemieën van 0,09 tot 0,31 per 10.000 patiëntendagen (6). De proportie van *E. aerogenes* binnen het totale aantal *E. spp.* in septicemieën evolueerde van 33,2 % in 1992 naar 48,5 % in 2001.

Het micro-organisme was tevens verantwoordelijk voor verscheidene epidemieën (7, 8, 9) in Belgische ziekenhuizen, vooral in intensieve-zorgafdelingen. Een secundaire verspreiding deed zich voor, via de handen van het personeel, in andere ziekenhuisafdelingen. Parallel met dat fenomeen ontstond er een groeiend multiresistentieprobleem (10): tussen 1994 en 2001 daalde de gevoeligheid van *E. aerogenes* voor imipenem van 100 naar 99 %, voor ceftazidime van 66 naar 13 % en voor fluoroquinolones van 62 naar 13 %. Om het MREA-probleem beter te omschrijven en te volgen in de tijd

startte de afdeling Epidemiologie van het Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid (WIV) in samenwerking met de Groep ter Opsporing, Studie en Preventie van Infecties in de Ziekenhuizen (GOSPIZ) in 2000 met een doorlopende epidemiologische surveillance van multiresistente *Enterobacter aerogenes* in acute Belgische ziekenhuizen.

Methode

Sinds 2000 ontvangen alle acute Belgische ziekenhuizen elk semester een studieformulier om te kunnen deelnemen aan de MREA-surveillance van het WIV. Deelname gebeurt op vrijwillige basis, per ziekenhuiscampus of per fusieziekenhuis (ziekenhuis met fusie van verschillende campussen).

De MREA-gegevens van het voorbije halfjaar worden retrospectief opgevraagd.

De gegevensverzameling omvat het totale aantal:

- MREA- stammen uit klinische- en screeningstalen;
- Extended Spectrum Beta-Lactamase producerende (ESBL) MREA- stammen (sinds het laatste semester van 2002);
- *Enterobacter aerogenes*-stammen;
- *Enterobacter species*-stammen;
- *Enterobacteriaceae*-stammen;
- nieuw in ziekenhuizen opgenomen patiënten met een nosocomiaal verworven MREA (n-MREA);
- ziekenhuisopnames van patiënten en in ziekenhuizen verblijvende patiënten tijdens dezelfde periode.

De gegevens worden opgeslagen in de nationale databank van de cel Ziekenhuisinfecties van het WIV. Een algemeen semestriële surveillanceverslag en een individuele, geanonimiseerde feedback wordt bezorgd aan de deelnemers.

Om gestandaardiseerde en vergelijkbare gegevens te verkrijgen, worden dubbels uitgesloten. Enkel gegevens waarbij iedere patiënt slechts eenmaal geteld wordt per ziekenhuisopnameperiode komen in aanmerking voor analyse.

Een *E. aerogenes* - stam wordt als multiresistent beschouwd indien hij resistent is tegen:

- minstens een van de volgende derdegeneratiecefalosporines: *ceftazidime*, *cefotaxime*, *ceftriaxone*, *aztreonam*;
- een van de volgende fluoroquinolones: *ofloxacin*, *levofloxacin*, *ciprofloxacin*.

Een MREA-stam wordt als nosocomiaal verworven MREA beschouwd bij infectie met of dragerschap van een MREA-stam die niet aanwezig was bij opname en verworven werd in het ziekenhuis. De eerste positieve kweek vindt later dan 48 uur na opname plaats.

Een ziekenhuis dat niet systematisch aan screening doet bij opname kan dus niet aantonen dat de patiënt eventueel al positief was tijdens de eerste 48 uur na opname, waardoor het nosocomiaal cijfer voor dat ziekenhuis kan worden overschat.

Een klinisch staal is een staal dat genomen wordt met diagnostische doeleinden naar aanleiding van klinische infectietekens. Een screeningstaal wordt afgenomen bij afwezigheid van klinische tekens en met de nadrukkelijke bedoeling MREA-dragerschap op te sporen.

Stalen van ambulante patiënten worden uitgesloten.

Resultaten

Deelname

Sinds het begin van de surveillance in 2000 zijn de gegevens van vijf halfjaarlijkse surveillanceperiodes beschikbaar. Slechts van de vier laatste semesters worden hier resultaten voorgesteld omdat tijdens het eerste surveillancesemester de gegevens nog onvoldoende gestandaardiseerd verzameld werden en dus minder vergelijkbaar en betrouwbaar waren. Tussen 1 januari 2001 en 31 december 2002 namen tachtig instellingen (een campus of fusieziekenhuis bestaande uit meerdere campussen) minstens eenmaal aan deze surveillance deel, waarvan zesentwintig continu. Ze leverden volledige (voor alle) of partiële gegevens (voor slechts één) voor de te onderzoeken

indicatoren.

Vierenzeventig van de tachtig deelnemende instellingen leverden gegevens overeenkomstig met het studieprotocol, dat wil zeggen met uitsluiting van dubbels. Alleen deze gegevens kwamen voor analyse in aanmerking.

Tweeënveertig deelnemers uit het Vlaamse, vierentwintig uit het Waalse en acht uit het Brusselse Gewest namen deel. Twintig hiervan behoorden tot de kleinere ziekenhuizen (minder dan 200 bedden), tweeëndertig waren middelgrote (200-399 bedden) en tweeëntwintig waren grote ziekenhuizen (400 bedden en meer). Tot die laatste categorie behoorden vooral de grotere fusie-eenheden (max. 1100 bedden). De gemiddelde patiëntenverblijfsduur in de deelnemende instellingen bedroeg 8,2 dagen.

De vermelde resistentie- en incidentiecijfers zijn globale resultaten voor de vier surveillanceperiodes samen, terwijl het bij de vergelijking tussen 2001 en 2002 gaat om resultaten op jaarbasis.

Proportie van *Enterobacter aerogenes* binnen het totale aantal *Enterobacter* species-stammen

Iets meer dan de helft (50,7 %) van de *Enterobacter* species waren *Enterobacter aerogenes*-stammen. Die gemiddelde proportie bleef stabiel: 50,2 % in 2001 en 51,1 % in 2002.

Ze was iets groter in Wallonië (54,5 %) vergeleken bij 51 % in Vlaanderen ($p < 0,001$). In de regio Brussel bedroeg die proportie slechts 39,5 %, maar het aantal Brusselse deelnemers was te beperkt om hier besluiten te kunnen trekken.

Ook middelgrote instellingen hadden een grotere *E. aerogenes*-proportie (54 %) dan kleine (49,5 %, $p = 0,005$) of heel grote (48,6 %, $p < 0,001$) instellingen.

Instellingen met een gemiddelde verblijfsduur van tien dagen of meer hadden eveneens een significant grotere *E. aerogenes*-proportie (61,9 %) dan instellingen met een kortere patiëntenverblijfsduur (47,1 %) ($p < 0,001$).

Incidentie en proportie van multi-resistente *Enterobacter aerogenes*

Gemiddeld incidentiecijfer en gemiddelde van de incidentiecijfers

Het gemiddelde incidentiecijfer voor MREA (\sum MREA-stammen \times 1000/ \sum opnames of dagen van ziekenhuisopname) bedroeg 3,5 nieuwe MREA-gevallen/1000 opnames of 0,42/1000 ziekenhuisopnamedagen (voor een periode van twee jaar). Het gemiddelde incidentiecijfer van MREA bleef vrij constant: 3,2 MREA-gevallen/1000 opnames in 2001 en 3,6 MREA-gevallen/1000 opnames in 2002 (niet significant).

Het gemiddelde van de MREA-incidentiecijfers (\sum MREA-incidentiecijfers van elk ziekenhuis/aantal deelnemende ziekenhuizen) van de deelnemende ziekenhuizen bedroeg 3,7 MREA-gevallen/1000 opnames en bleef ook vrij stabiel: 3,5 MREA-gevallen/1000 opnames in 2001 en 4 MREA-gevallen/1000 opnames in 2002 (niet significant).

Gemiddeld resistentiecijfer

Binnen het totale aantal *Enterobacter aerogenes*-stammen was 55,9 % multiresistent. Dit gemiddeld resistentiecijfer onderging tussen 2001 en 2002 een lichte, niet-significante stijging van 55 % naar 56,8 %.

Alles bij elkaar genomen was het

resistentiecijfer in Wallonië (67,6 %) significant hoger dan in Vlaanderen (51,5 %, $p < 0,001$). In de Brusselse instellingen was slechts 35,2 % van de *E. aerogenes*-stammen multiresistent maar het betrof hier een te beperkt aantal ziekenhuizen.

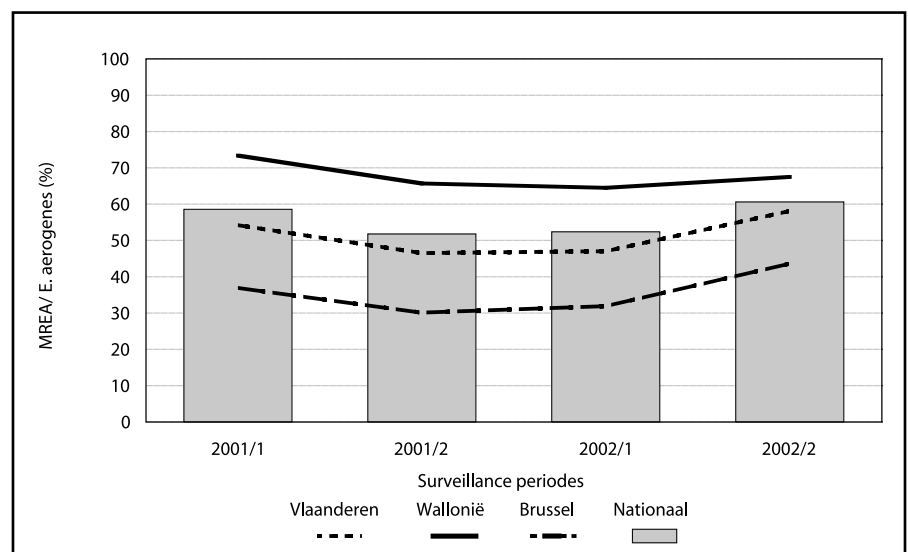
In Vlaanderen en in Brussel was er tijdens het laatste semester van 2002 een stijgende trend in het resistentiecijfer waar te nemen, terwijl zich dat in Wallonië eerder stabiliseerde.

In middelgrote instellingen was het resistentiecijfer (61,5 %) significant hoger dan in grote (54,3 %, $p < 0,001$) of in kleine instellingen (45,5 %, $p < 0,001$). In de middelgrote instellingen steeg het resistentiecijfer van 58 % naar 65 % ($p = 0,0003$).

Ook instellingen met een langere gemiddelde patiëntenverblijfsduur van tien dagen of meer, hadden een hoger resistentiecijfer (58 %) vergeleken met instellingen met een patiëntenverblijfsduur van acht à negen dagen (55,3 %, $p = 0,046$) of met instellingen met een gemiddelde patiëntenverblijfsduur van minder dan acht dagen (52,4 %, $p = 0,02$).

Tussen 2001 en 2002 steeg het resistentiecijfer in de drie gemiddelde patiëntenverblijfsduurklassen, maar enkel bij de ziekenhuizen met een gemiddelde kortere (< acht dagen) patiëntenverblijfsduur was deze stijging ook statistisch significant (van 44,1 % naar 56,9 %, $p = 0,004$).

Figuur 1 Evolutie van het resistentiecijfer van *Enterobacter aerogenes* in alle ziekenhuizen, verdeling volgens regio (2001-2002)



Proportie ESBL-producerende MREA-stammen

Sinds het laatste semester van 2002 is er ook, voor achttwintig deelnemers, informatie, over de proportie van ESBL-producerende (Extended Spectrum Beta Lactamase) MREA-stammen: 63,8 % van de MREA-stammen waren ESBL+. Bij 28,6 % van de deelnemers waren alle MREA-stammen ook ESBL+.

Proportie en incidentie van nosocomiaal verworven MREA

Gemiddeld resistentiecijfer van nosocomiaal verworven MREA

Van de MREA-stammen was 70 % nosocomiaal verworven, die proportie onderging geen noemenswaardige wijzigingen: 69,9 % in 2001 en 70 % in 2002.

Zoals we reeds eerder in dit artikel vermeldden, konden instellingen die geen screening uitvoerden niet uitsluiten dat de patiënt bij opname eventueel al MREA-drager was. Bij afwezigheid van een negatief staal bij opname werd de later gedetecteerde MREA-stam dus als nosocomiaal beschouwd. De proportie nosocomiaal verworven MREA voor deze instelling zou op deze manier overschat kunnen worden.

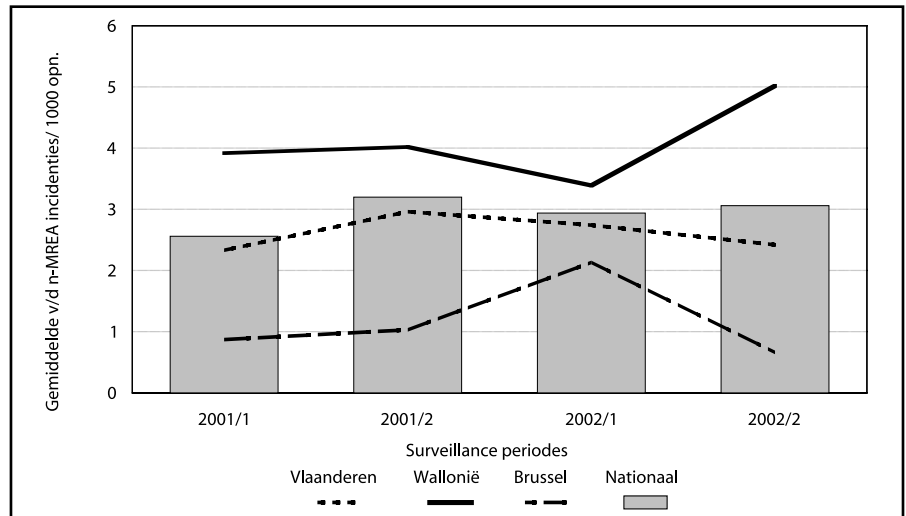
Gemiddeld incidentiecijfer en gemiddelde van de incidentiecijfers van nosocomiaal verworven MREA (n-MREA)

De gemiddelde incidentie van n-MREA (\sum n-MREA-stammen x 1000/ \sum opnames of dagen van ziekenhuisopname) bedroeg 2,6 nieuwe n-MREA-gevallen/1000 opnames of 0,30/1000 dagen van ziekenhuisopname.

Het gemiddelde van de n-MREA-incidentiecijfers van de deelnemende ziekenhuizen (\sum n-MREA-incidentiecijfers van elk ziekenhuis/aantal deelnemende ziekenhuizen) bedroeg 3,0 nieuwe n-MREA gevallen/1000 opnames. Deze incidentie steeg niet significant van 2,9 naar 3,1 n-MREA gevallen/1000 opnames.

Globaal genomen was dit cijfer statistisch significant hoger in Waalse

Figuur 2 Evolutie van het gemiddelde van de incidentiecijfers van n-MREA in alle ziekenhuizen, verdeling volgens regio 2001-2002



ziekenhuizen (4,3 n-MREA gevallen/1000 opnames) vergeleken bij het cijfer in Vlaanderen (2,6 n-MREA gevallen/1000 opnames, $p < 0,001$) en in Brussel (0,9 n-MREA gevallen/1000 opnames, $p < 0,001$).

Kleine en middelgrote ziekenhuizen hadden een hoger cijfer (respectievelijk 3,8 en 3,0 n-MREA gevallen/1000 opnames) dan grote ziekenhuizen (2,5 n-MREA gevallen/1000 opnames) Deze verschillen waren statistisch niet significant.

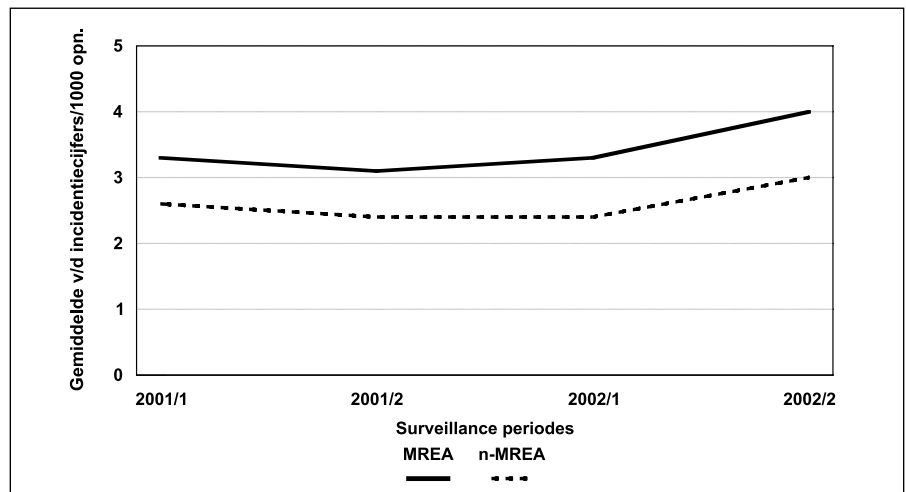
In ziekenhuizen met een gemiddeld langere verblijfsduur van patiënten (>tien dagen) lag het gemiddelde van de n-MREA-incidentiecijfers significant hoger (4,4 n-MREA gevallen/1000 opnames) dan in ziekenhuizen met een korte patiëntenverblijfsduur (< 8 dagen): 2,1 n-MREA gevallen/1000 opnames,

$p = 0,03$. In ziekenhuizen met een gemiddelde patiëntenverblijfsduur van acht à negen dagen bedroeg de n-MREA-incidentie 3,4 n-MREA gevallen/1000 opnames.

Resultaten van ziekenhuizen die continu aan de surveillance deelnamen

In ziekenhuizen die continu aan de surveillance deelnamen en die dubbels uitsloten in hun gegevensverzameling, steeg het gemiddelde van de incidentiecijfers van MREA- en n-MREA tussen 2001 en 2002 respectievelijk van 3,2 naar 3,6 MREA gevallen/1000 opnames (twintig ziekenhuizen) en van 2,5 naar 2,7 n-MREA gevallen/1000 opnames (achttien ziekenhuizen). Die toename was echter statistisch niet significant.

Figuur 3 Evolutie van het gemiddelde van de incidentiecijfers van MREA en van nosocomiaal verworven MREA enkel in ziekenhuizen met een continue deelname 2001-2002



Bespreking

Vergeleken bij vroegere studies nam de proportie van *E. aerogenes* binnen het totale aantal Enterobacter species in klinische stalen toe van 35,4 % in 1996 tot 51,1 % in 2002 (10).

Niettegenstaande dat de interpretatie van de resultaten bemoeilijkt werd door het kleine aantal deelnemers, vooral in de kleinere subgroepen, kan men stellen dat multiresistentie bij *Enterobacter aerogenes*-stammen inderdaad aan het toenemen is en

dat het probleem momenteel groter is in Wallonië. Ook blijkt dat het resistentiecijfer in de twee andere regio's eveneens een stijgende trend vertoont sinds de tweede helft van 2002, terwijl dit in Wallonië sinds eind 2001 stabiliseert. Het resistentieprobleem is groter in middelgrote instellingen en in ziekenhuizen met een gemiddelde langere patiënten verblijfsduur. De hoogste incidentiecijfers van nosocomiaal verworven MREA zijn terug te vinden in de ziekenhuizen waar het resistentieprobleem het grootst is: in Wallonië en

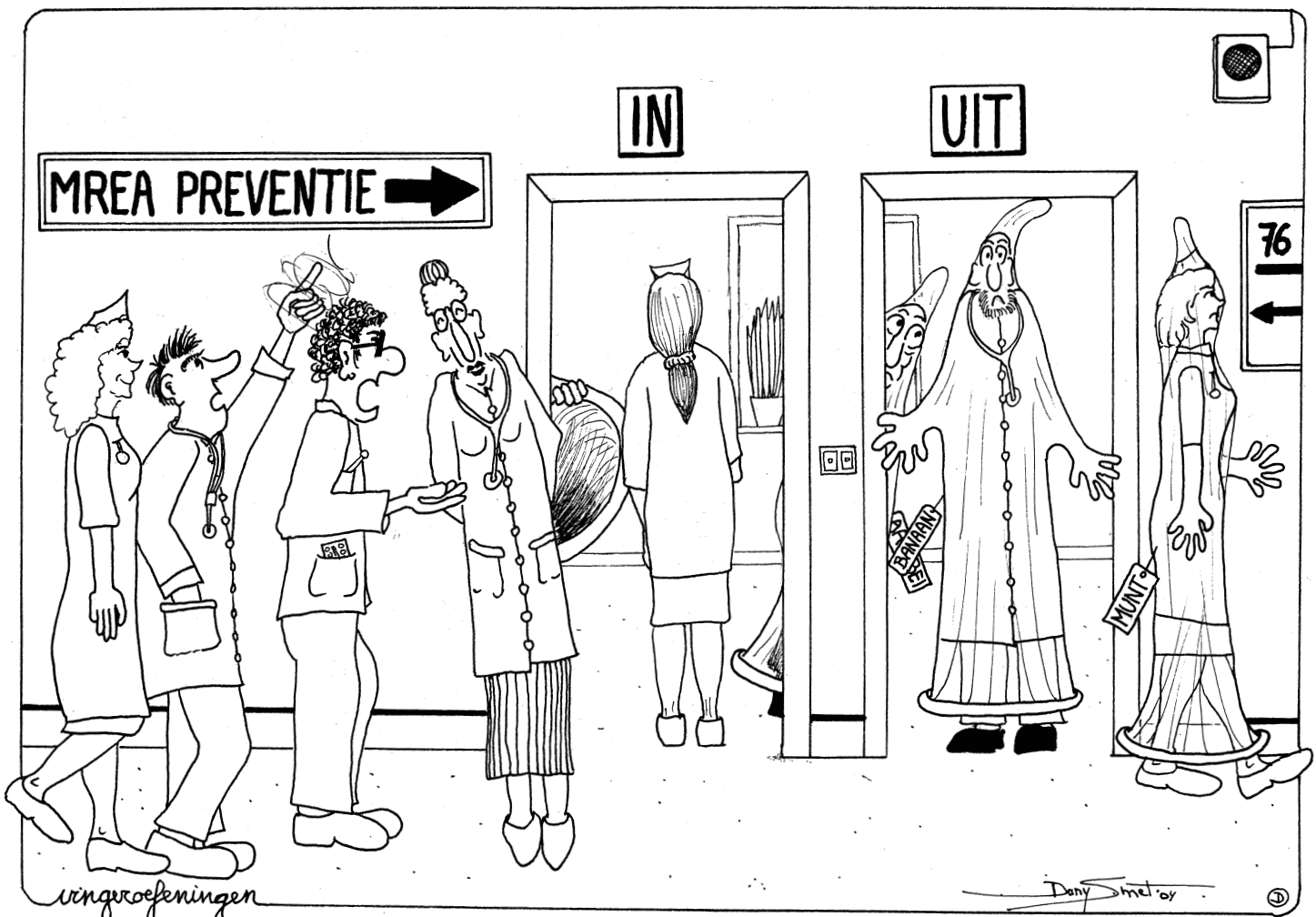
in niet-acute chronische ziekenhuizen.

Bij ziekenhuizen die continu deelnamen, was er tussen 2001 en 2002 wel een toenemende trend van multiresistentie en nosocomiaal verworven MREA waar te nemen, maar die was statistisch niet significant. Het is dus belangrijk om die trends in de toekomst te blijven volgen en alle ziekenhuizen tot deelname te stimuleren om meer betrouwbare en stabielere cijfers te verkrijgen.

Summary

Since the early nineties the number of infections with *Enterobacter aerogenes* in Belgian hospitals has been rising steadily. This micro-organism was also responsible for several epidemics in Belgian hospitals. There was a simultaneous spread of multiresistance.

To follow up the *E. aerogenes* problem in Belgian acute hospitals, the Epidemiology Unit of the Scientific Institute of Public Health in collaboration with the Belgian Group for Study and Prevention of Infections in Hospitals initiated in 2000 the epidemiologic surveillance of multiresistant *Enterobacter aerogenes*. Although, since the beginning of this surveillance, resistance proportions and incidence rates of nosocomial acquired MREA have increased, these trends are not statistically significant. For reasons of impact of the problem the study will be continued.



Literatuur

1. Piagnerelli M, Carlier E, Deplano A, Lejeune P, Govaerts D. Risk factors for infection and molecular typing in patients in the intensive care unit colonized with nosocomial *Enterobacter aerogenes*. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2002; 23:452-6.
2. Eveillard M, Biendo M, Canarelli B, Daoudi F, Laurans G, Rousseau F, Thomas D. Spread of Enterobacteriaceae producing broad-spectrum beta-lactamase and the development of their incidence over a 16-month period in a university hospital center. *Pathol Biol (Paris)* 2001; 49: 515-21.
3. Lee SO, Kim YS, Kim BN, Kim MN, Woo JH, Ryu J. Impact of previous use of antibiotics on development of resistance to extended-spectrum cephalosporins in patients with enterobacter bacteremia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002; 21: 577-81.
4. al Ansari N, McNamara EB, Cunney RJ, Flynn MA, Smyth EG. Experience with *Enterobacter* bacteraemia in a Dublin teaching hospital. *J Hosp Infect* 1994;27: 69-72.
5. Soulier A, Barbut F, Ollivier JM, Petit JC, Lienhart A. Decreased transmission of Enterobacteriaceae with extended-spectrum beta-lactamases in an intensive care unit by nursing reorganization. *J Hosp Infect* 1995; 31: 89-97.
6. Suetens C, Jans B, Versporten A, Leens E, Carsauw H, Morales I. Surveillance van nosocomiale bloedstroom-infecties in Belgische ziekenhuizen. Resultaten van het nationaal surveillancenetwerk, 1992-2001, 17 de seminarie "Diagnose en surveillance van infectieuze aandoeningen, St-Pieters Woluwe, 30 november 2001.
7. Vilain G, Ronveaux O, De Ryck R, Compère A, Trigaux F. Investigation d'infections nosocomiales à *Enterobacter aerogenes* dans un service de soins intensifs. *Noso-info* 1997; 1: 2-8.
8. Jalaluddin S, Devaster JM, Scheen R, Gerard M, Butzler JP. Molecular epidemiological study of nosocomial *Enterobacter aerogenes* isolates in a Belgian hospital. *J Clin Microb* 1998; 36: 1846-52.
9. De Gheldre Y, Maes N, Rost F, et al. Molecular epidemiology of an outbreak of multiresistant *Enterobacter aerogenes* infections and in vivo emergence of imipenem resistance. *J Clin Microb* 1997; 35: 152-60.
10. De Gheldre Y. Resultaten van de nationale surveillance van MREA, 2000: Microbiologische gegevens, 18^{de} seminarie: Diagnose en surveillance van infectieuze aandoeningen, St. Pieters-Woluwe, 22 november 2002.