

Multiresistente, carbapenemase producerende *Escherichia coli*,  
type New Delhi Metallo-Beta-Lactamase (NDM-1):  
het eerste geïmporteerde geval in een acuut ziekenhuis in België.

Y. Glupczynski, D. Piérard, B. Catry, M. Gérard, A. Simon, B. Jans.

In juni 2010 werd bij een patiënt, getransfereerd uit een ziekenhuis in Pakistan en opgenomen in een intensieve zorgafdeling van een Brussels ziekenhuis, een infectie met **multiresistente<sup>1</sup>, carbapenemase producerende *Escherichia coli* (type New Delhi Metallo-β-Lactamase of NDM-1)** vastgesteld. De stam en het type van carbapenemase werden door Prof. Y. Glupczynski, UCL- Mont Godinne bevestigd. De kiem in kwestie werd bij een diabetes patiënt ter hoogte van een geïnfecteerde traumatische voetwonde geïsoleerd, binnen een gemengde flora waaronder MRSA.

Alles werd in het werk gesteld om nosocomiale overdracht te voorkomen, o.a.: een strikte toepassing van de algemene maatregelen, opname van de patiënt in een individuele kamer en het toepassen van aanvullende «contact» maatregelen (gebruik van beschermende schort en handschoenen, ontsmetting van de patiëntomgeving). Een strikte opvolging werd uitgewerkt met screening van patiënten die op de intensieve zorgenafdeling verbleven. Hieruit bleek dat er geen secundaire overdracht had plaatsgevonden. De patiënt ontwikkelde een neurotoxiciteit ten gevolge van de colistinebehandeling en overleed spoedig in septische toestand, niettegenstaande dat een behandeling met tigecycline, een ruime debridering en een amputatie van het aangetaste been had plaatsgehad.

**DIT GEVAL ILLUSTRÉERT HET BELANG VAN EEN VERHOOGDE WAAKZAAMHEID BIJ:**

- een patiënt die getransfereerd wordt
- na een ziekenhuisverblijf, vooral na een verblijf op een intensieve zorgafdeling
- in een land met een hoge endemiciteit van Gram-negatieve multiresistente bacteriën  
= Resistent tegen alle antibiotica of > 3 verschillende klassen, inclusief carbapenems  
vb : Pakistan, India, Griekenland, Italië, Turkije, Israël, Verenigde Staten, ...

Hierna volgt algemene informatie over carbapenemase producerende bacteriën, en het New Delhi MBL-type in het bijzonder. Merk op dat de aanpak van patiënten die met carbapenemase producerende bacteriën zijn gekoloniseerd of geïnfecteerd, steeds dezelfde is ongeacht van het type van carbapenemase dat hierbij betrokken is.

## 1- ALGEMENE INFORMATIE OVER CARBAPENEMASE PRODUCERENDE BACTERIËN

### Probleem gerelateerd aan carbapenem-resistentie

Carbapenems zijn doorgaans nog de enige beschikbare antibiotica om Gram-negatieve, multiresistente bacteriën te bestrijden. (in het bijzonder Extended Spectrum Beta Lactamase (ESBL) producerende kiemen). Bij carbapenemase productie door bacteriën is een behandeling met carbapenems echter niet meer mogelijk. Het ontstaan van carbapenemase producerende stammen en hun diversiteit is dus een zeer verontrustend fenomeen.

### Type bacteriën waarbij carbapenemase productie werd vastgesteld

Productie van carbapenemase kan bij verscheidene species van de familie van de Enterobacteriaceae voorkomen (*K. pneumoniae*, *Escherichia coli* en minder frequent ook *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae* en *Morganella morganii*) maar ook bij species uit andere families (*Pseudomonas aeruginosa* en *Acinetobacter baumannii*).

Carbapenemases en de frequent eraan geassocieerde andere vormen van resistentie hebben een hoog verspreidingspotentieel door horizontale, plasmide-gemedieerde overdracht binnen de verschillende enterobacteriaceae species.

<sup>1</sup> Multiresistent = resistent tegen alle antibioticum-klassen, uitgezonderd tegen colimycine en soms tegen tigecycline

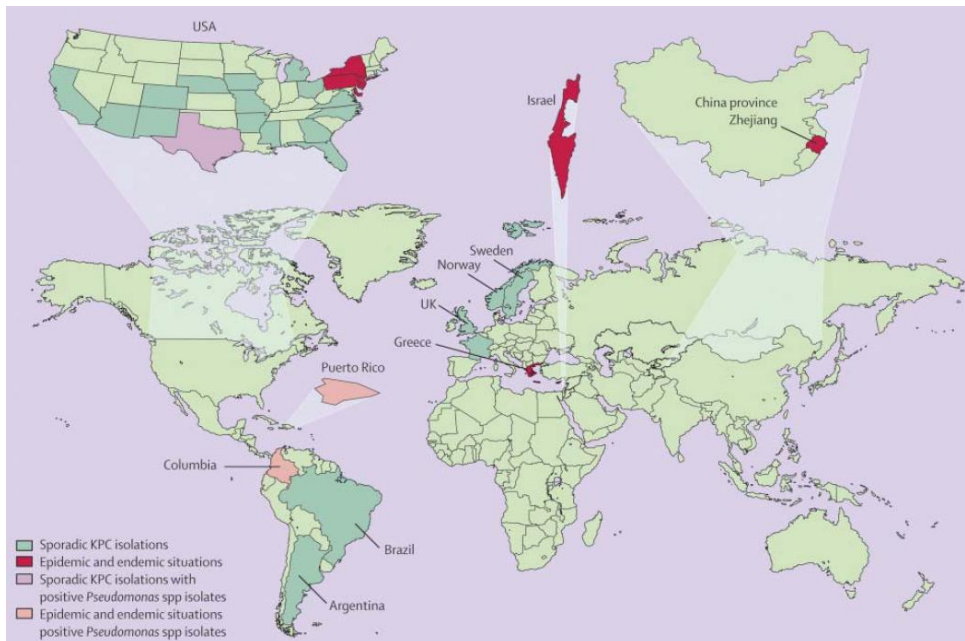
## Classificatie van enzymen die carbapenems inactiveren

Momenteel onderscheidt men drie enzymklassen die carbapenems inactiveren.

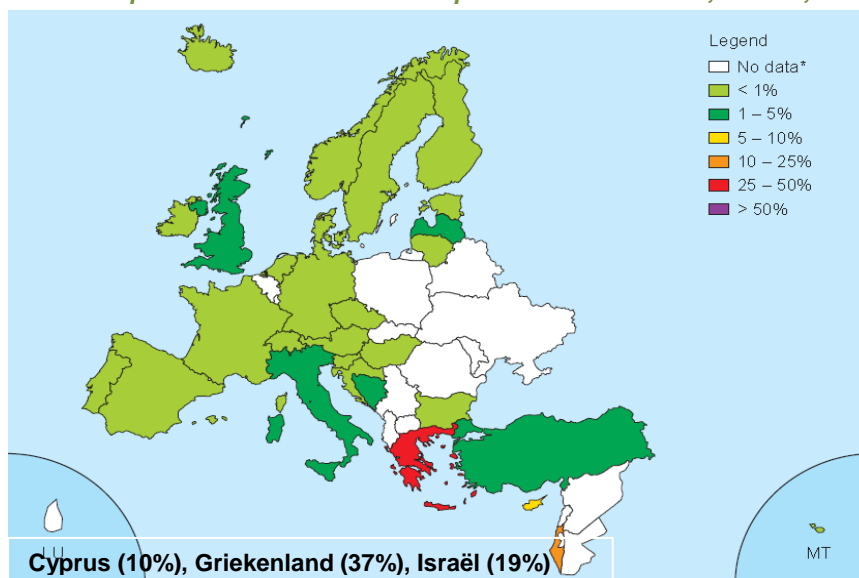
In sommige landen is de endemiciteit van bepaalde carbapenemase-types bijzonder hoog (zie onderstaande tabel).

Ambler classificatie	Enzym	Meest frequent betrokken bacteriën	Landen met hoge endemiciteit
<b>KLASSE A</b>	KPC, SME, IMI, NMC, GES	<i>K. pneumoniae</i> Enterobacteriën <i>P. aeruginosa</i>	Verenigde Staten, Israël, Turkije Griekenland, Italië China, India, Verenigd Koninkrijk en Noordse landen
<b>KLASSE D Oxacillinases</b>	OXA-23, -58, -40 OXA-48	<i>A. baumannii</i> <i>K. pneumoniae</i>	Turkije, Noord-Afrika, Spanje, Brazilië, Colombia Turkije, China, India en het Verenigd Koninkrijk
<b>KLASSE B Metallo-β-Lactamases</b>	VIM, IMP, GIM SPM, SIM, AIM, NDM	<i>P.aeruginosa</i> Enterobacteriën, <i>Acinetobacter spp</i>	Griekenland, Turkije, Italië, Frankrijk, Brazilië Verenigde Staten, Japan, Korea, China

Figuur 1: Carbapenemase producerende *Klebsiella pneumoniae* (*P. Nordmann, Lancet Inf. Dis, 2009*)



Figuur 2: Proportie carbapenem-resistente *Klebsiella pneumoniae* stammen, EARSS, 2008



De sinds 2008 in België geïsoleerde carbapenemase producerende stammen zijn bijna altijd *Klebsiella pneumoniae* stammen (uitzonderlijk *Enterobacter cloacae* en tot op heden nooit *Enterobacter aerogenes*). Zij zijn hoofdzakelijk van het type « VIM » (VIM-1) (Metallo- $\beta$ -Lactamase behorend tot klasse B) en minder frequent van het type « KPC » (KPC-2, KPC-3) (carbapenemase behorend tot klasse A). De meeste carbapenemase producerende *Klebsiella pneumoniae* stammen, type VIM-1 of KPC-2/-3 werden gedetecteerd aan de hand van screeningstalen bij patiënten getransfereerd na een ziekenhuisverblijf in Griekenland (Grieks vasteland, Kreta, Rhodos, Cyprus) of Italië (Sicilië).

### Detectie en resistentieprofielen van carbapenemase producerende bacteriën

Carbapenemase producerende stammen, ongeacht het type waartoe ze behoren, vertonen steeds een hoog niveau van resistentie tegen alle klassieke antibiotica<sup>1</sup>, o.a. de:

-  $\beta$ -lactamines: penicillines (met of zonder inhibitoren) en cephalosporines

NB : de resistentie tegen aztreonam is wisselend in functie van het type van carbapenemases:

klasse B, Metallo- $\beta$ -Lactamases zijn niet actief tegen aztreonam maar een resistentie tegen dit antibioticum kan voorkomen wanneer een ander type van  $\beta$ -Lactamases aanwezig is, vb. een ESBL

- aminoglycosiden

- quinolonen

- sulfamiden (cotrimoxazole).

De MIC-waarden voor carbapenems zijn dikwijls verhoogd maar afhankelijk van de gebruikte techniek kan het voorkomen dat ze nog als 'gevoelig' gerangschikt worden. Dit kenmerk kan hun detectie bemoeilijken.

Fenotypische testen voor de detectie van de aanwezigheid van een carbapenemase zijn weinig betrouwbaar (want niet gestandaardiseerd) en een negatief resultaat laat zeker niet toe om de aanwezigheid van een carbapenemase uit te sluiten.

Doorgaans zijn polymyxines (polymyxine B, colistine) nog actief *in vitro*, maar niet bij *M. morganii* en andere, intrinsiek resistente species. Hun klinische werkzaamheid is schaars gedocumenteerd vooral in het kader van ernstige infecties.

Tigecycline is frequent actief (gevoelig of intermediair) *in vitro* maar geeft lage serumspiegels. Daarboven is tigecycline enkel geregistreerd voor infecties van weke delen of van het spijsverteringsstelsel en is haar werkzaamheid in het kader van ernstige infecties niet bewezen.

### Patiënten met een verhoogd risico voor import/overdracht

Patiënten getransfereerd na een verblijf op een intensieve zorgafdeling in een ziekenhuis uit een land met hoge endemiciteit voor multiresistente Gram-negatieve bacteriën behoren tot de risicogroepen voor import en overdracht.

### Overdracht

De overdracht van epidemische klonen gebeurt voornamelijk via de handen en heeft vooral betrekking op intensieve zorgen. Tot de risicofactoren behoren: zware comorbiditeiten zoals orgaantransplantatie, langdurige antibioticabehandelingen (o.a. maar niet uitsluitend met carbapenems) en de verblijfsduur op de intensieve zorgafdeling.

## 2 – CARBAPENEMASE PRODUCERENDE ENTEROBACTERIËN, NEW DELHI MÉTALLO-BETA-LACTAMASE VAN HET TYPE-1

### Enzymklasse van de NDM-1 carbapenemase

Deze carbapenemase behoort tot klasse B : Metallo-beta-Lactamases.

### Oorsprong en verspreiding van carbapenemase producerende bacteriën van het type NDM-1

- Landen met hoge endemiciteit voor NDM-1: Pakistan, India

Sinds 2006 nam het aantal carbapenemase producerende isolaten in Mumbai<sup>2</sup> en New Delhi (India), maar ook in Karachi (Pakistan) fors toe.

In het Indiaas subcontinent zijn carbapenems ruimschoots en goedkoop beschikbaar en worden zij, zowel bij volwassenen als bij kinderen, frequent gebruikt voor de behandeling van infecties met 3<sup>de</sup> generatie cephalosporine-resistente enterobacteriën. In India, in 2008, produceerden 60-90% van de *E. coli* en *K. pneumoniae* uit bloedkweken een ESBL.

Waarschijnlijk heeft het verhoogd gebruik van carbapenems een selectiedruk uitgeoefend en het voorkomen van deze nieuwe carbapenemase, waarvan de oorsprong tot op heden ongekend blijft, in de hand gewerkt.

Epidemiologische gegevens met betrekking tot de frequentie van NDM+ stammen zijn nog beperkt. Dergelijke stammen werden sinds 2008 in meerdere steden in India geïsoleerd.

- **NDM-1 in Europa**

- In 2008 werd het allereerste NDM-1 geval in Europa beschreven. Een diabetespatiënt uit Zweden, afkomstig uit India werd tijdens een reis naar New Delhi (India) voor een abces ter hoogte van de bil in het ziekenhuis opgenomen. Bij zijn transfer naar een Zweeds ziekenhuis, werd een carbapenem-resistente *Klebsiella pneumoniae* van het type NDM-1<sup>3</sup> geïsoleerd uit een urinekweek. Ter hoogte van de wonden en van vocht afgenomen in het kader van een externe otitis werd een ESBL+ *E. coli* en een carbapenem-gevoelige *Acinetobacter* gedetecteerd.

- Tussen 2008 en 2009 dook dit nieuwe carbapenemase type (NDM-1) zeer snel op in meerdere ziekenhuizen van het Verenigd Koninkrijk. Meestal ging het om *K. pneumoniae* maar ook bij *Escherichia coli*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae* en *Morganella morganii* kwam het voor. Het merendeel van de met dit type van kiemen gekoloniseerde/geïnfecteerde patiënten hadden vooraf recent in een ziekenhuis in India of Pakistan verbleven voor een oncologische behandeling, voor plastische heelkunde, voor een nier- of levertransplantatie of voor een dialysebehandeling<sup>4</sup>.

Tussen het Verenigd Koninkrijk en het Indisch subcontinent wordt frequent aan medisch toerisme gedaan wat de import van deze isolaten in de Britse ziekenhuizen kan verklaren. Momenteel circuleren deze stammen echter ook zonder dat een verband met een overzees ziekenhuisverblijf aanwezig is.

Preliminaire onderzoek van de referentielaboratoria van het Verenigd Koninkrijk en van Schotland suggereren dat Metallo- $\beta$ -Lactamase NDM-1 (en de andere geassocieerde resistenties) over een hoog verspreidingspotentieel beschikken door horizontale plasmide gemedieerde transfer binnen de verschillende enterobacteriaceae species.

De impact van deze stammen op vlak van morbiditeit en mortaliteit is nog weinig bekend omwille van het beperkt aantal gerapporteerde gevallen, maar ernstige infecties met positieve bloedkweken werden reeds gerapporteerd.

### **Identificatie en resistentieprofiel van carbapenemase (type NDM-1) producerende bacteriën**

Men kan de aanwezigheid van een carbapenemase (ongeacht het type carbapenemases) producerende enterobacterie verwachten van zodra een stam een multiresistent karakter vertoont, t.t.z. resistent tegen:

- $\beta$ -lactamines,
- aminoglycosiden
- quinolones
- sulfamiden (cotrimoxazole).
- carbapenems: imipenem, meropenem, doripenem

Deze stammen zijn gewoonlijk enkel nog gevoelig voor polymyxines (polymixyne B, colistine) en wisselend gevoelig voor tigecycline.

Carbapenemase NDM-1 producerende stammen kunnen eventueel nog gevoelig zijn voor aztreonam voor zover er geen andere geassocieerde resistentiemechanismen aanwezig zijn (ESBL en/of AmpC cephalosporinase). Deze geassocieerde resistentiemechanismen zijn echter frequent aanwezig. Bijvoorbeeld, bij het eerste, uit Pakistan geïmporteerde, geval in België werd naast de NDM-1 carbapenemase ook een smal spectrum penicillinase (type TEM-1), een ESBL (type CTX-M-15) en twee verschillende AmpC plasmide gemedieerde cephalosporinases (type CMY) waarvan de sequencerings nog niet afgewerkt is. Daarbij was ook een high-level resistentie tegen aminoglycosiden aanwezig door een RmtB gen, coderend voor een methylase van RNA 16S.

Verder dient opgemerkt dat MBL carbapenemases van het type NDM-1, geïnhibeerd worden door toevoeging van EDTA en dat een screening voor de detectie van een MBL gemakkelijk kan uitgevoerd worden met behulp van fenotypische testen die de aanwezigheid van synergie tussen imipenem en EDTA aantonen (schijfjesmethode of E-test).

**Multiresistente enterobacteriën, resistent tegen carbapenems, vooral *E. coli* en *K. pneumoniae*, dienen ter bevestiging van het resistentiemechanisme doorverwezen te worden naar het referentielaboratorium.**

**HOUDING BIJ VERDENKING OP AANWEZIGHEID VAN EEN MULTIREZISTENTE, CARBAPENEMASE PRODUCERENDE BACTERIE, ONGEACHT HET TYPE CARBAPENEMASE**

**POTENTIEEL GEVAL OF HOOG RISICO OP INFECTIE/KOLONISATIE MET EEN CARBAPENEMASE PRODUCERENDE BACTERIE**

met notie van: - transfer na een  
- verblijf op een intensieve zorgafdeling  
- in een land met hoge endemiciteit



**Indisch subcontinent**

India, Pakistan

**Zuid-Europa**

Griekenland, Turkije (OXA-48), Italië, Spanje

**Klein-Azië, Midden- en Verre Oosten, Afrika**  
Marokko, Tunesië, Libië, Egypte, Palestina, Israël

**Verenigde Staten en Zuid-Amerika**

New York, Staten van de Oostkust (KPC), Brazilië en Colombia



**Systematische actieve screening bij opname (<48u.) :** stoelgang of rectale uitstrijk  
**Welke kweekbodems?**

- Kweek op selectieve of differentieel selectieve bodems (vb. McConkey milieu met toevoeging van een schijfje ceftazidime en imipenem of meropenem). Meerdere selectieve chromogene kweekbodems voor detectie van ESBL die hiervoor in aanmerking komen zijn beschikbaar in de handel.
- **Deel aan het laboratorium mee uit welk land de patiënt getransfereerd werd.**



**VERDACHT GEVAL VAN INFECTIE/KOLONISATIE MET EEN CARBAPENEMASE PRODUCERENDE BACTERIE**

**notie van:** - transfer na  
- verblijf op intensieve zorgafdeling  
- in een land met hoge endemiciteit

**en** Gram-negatieve, multiresistente bacterie  
= **Resistent** tegen alle antibiotica  
of tegen meer dan 3 verschillende klassen,  
met inbegrip van carbapenems  
(*imipenem, meropenem, doripenem*)

**en** aanwezigheid van synergie tussen imipenem en EDTA met de schijfjesmethode en MBL E-test



**ZONDER OP DE BEVESTIGING TE WACHTEN:**  
**HET ZIEKENHUISHYGIËNE TEAM** van uw instelling verwittigen teneinde onmiddellijk aangepaste controlemaatregelen toe te passen.

**INTENSIFIËREN VAN DE ALGEMENE MAATREGELEN TEGENOVER ALLE PATIËNTEN :**

- **Handhygiëne** met een hydro-alcoholische oplossing,
- Bij risico voor contact met lichaamsvloeistoffen: gebruik van **individuele beschermingsmiddelen** (handschoenen, overschort met lange mouwen, masker) in functie van het risico,
- **Ontsmetting** van vaak aangeraakte oppervlakken in de **omgeving** van de patiënt



Stuur de **stam** samen met het **meldingsformulier** naar onderstaand adres om het resistentiemechanisme aan de hand van **genotypering te bevestigen**.

**Prof. Y. Glupczynski,**  
Laboratoire de Microbiologie,  
Cliniques Universitaires  
Mont-Godinne - UCL  
(Meldingsformulier in bijlage<sup>1</sup>)



**GEVAL BEVESTIGD DOOR REFERENTIELABORATORIUM**



**OM OVERDRACHT VAN DE RESISTENTE KIEM TE VOORKOMEN IS HET AAN TE RADEN OM:**

- De patiënt **in isolatie/individuele kamer** onder te brengen of **cohorteren** (patiënten met zelfde kiem)
- Indien meerdere gevallen/afdeling: opnames beperken
- **« Contact » voorzorgsmaatregelen**  
Schort met lange mouwen + handschoenen voor elk contact met de patiënt en zijn omgeving
- Respecteer de **continuïteit in de contactmaatregelen** tijdens de verzorging van de patiënt in isolatie (vb. voorkom de kamer te moeten verlaten tijdens de zorg om een oproep te beantwoorden, materiaal te gaan halen, enz...)  
Geïntegreerde verpleging nastreven ;
- **Screen routinematig** patiënten en personen in nauw contact **tijdens het ziekenhuisverblijf**:
  - 1 site : stoelgang of rectale uitstrijk (darmdrager-schap)
  - een lies- en/of perineumuitstrijk is géén alternatief
  - vermeldt op aanvraagformulier: site van staalf name, type van te zoeken bacteriën, risico zone/land van transfer van de patiënt.



**Interne communicatie in het ziekenhuis: informeer**

- **Het ziekenhuishygiëneteam:** van zodra de transfer aangekondigd/gekend is.
- **Het team dat de patiënt zal opvangen,** met inbegrip dan het onderhoudspersoneel, interim-personeel/stagiaires, paramedisch personeel.
- **Het microbiologisch laboratorium** bij opnamescreening : vermeldt op het aanvraagformulier de risicozone van waaruit de patiënt getransfereerd werd, de gecibleerde pathogenen, de sites van staalafname.
- **Het personeel van de medisch-technische diensten** indien de patiënt voor onderzoek of technische/diagnostische handeling moet vervoerd worden naar deze dienst. Beperk zoveel mogelijk deze verplaatsingen.

**Externe communicatie met referentielaboratorium & Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid**

- **Referentielaboratorium** (voor het verzenden van de te bevestigen stammen + bijgevoegd meldingsformulier): Meldt aan het referentielaboratorium dat het staal afkomstig is van een getransfereerde patiënt uit een risicozone/land. Communicatie van dit gegeven is essentieel bij het verzenden van een te bevestigen staal.



Professeur Y. Glupczynski,  
Laboratoire de Microbiologie,  
Cliniques Universitaires de Mont Godinne (UCL)  
1, avenue Dr. G. Therasse  
5530 – Yvoir  
Tel : 081/42.32.06      Fax : 081/42.32.04      Mail : [catherine.berhin@uclouvain.be](mailto:catherine.berhin@uclouvain.be)

- **Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid** (centralisatie v/d gegevens van bevestigde gevallen)



Béatrice Jans,  
Département Santé Publique et Surveillance  
14, rue Juliette Wytsman  
1050 – Bruxelles  
Tel : 02/642.57.36      Fax : 02/642.54.10      Mail : [Bjans@wiv-isp.be](mailto:Bjans@wiv-isp.be)

**Communicatie bij transfer v/d patiënt naar andere zorginstelling (ziekenhuis, woonzorgcentrum)**

Het dragerschap dient duidelijk vermeldt te worden in het hospitalisatieverslag en transferdocument.

Een, aan het transfer voorafgaand telefonisch contact laat toe om de onthaalstructuur te verwittigen vóór aankomst van de patiënt zodat het opzetten van de te nemen maatregelen beter kan georganiseerd worden. Deze communicatie is noodzakelijk: in geval er zich een infectie voordoet zal bij de productkeuze voor het opstarten van een empirische antibioticatherapie rekening gehouden worden met dit dragerschap.

**Communicatie bij ontslag naar huis:** informeer de personen gelast met de thuiszorg over het « dragerschap » van de patiënt (huisarts, thuisverpleging, kinesitherapeut, ...).

**Het transferdocument of de ontslagbrief** bevatten minstens volgende informatie:

- type bacterie
- de kolonisatie/infectie site(s)
- de data van de laatste positieve stalen
- de status van de patiënt bij transfer of ontslag
- de te nemen maatregelen

**Informatie van de patiënt**

Het ziekenhuishygiëneteam informeert de patiënt dat hij drager is van een multiresistente bacterie. De te nemen maatregelen worden duidelijk medegedeeld.

## REFERENTIES

---

- <sup>1</sup> *David Livermore, Neil Woodford.* New carbapenemase, NDM-1, linked to India and Pakistan. ARMRL news, Health Protection Agency, Summer, Issue 23, 2009.
- <sup>2</sup> *Payal Deshpande, Camilla Rodrigues, Anjali Shetty, Farhad Kapadia, Ashit Hedge, Rajeev Soman.* New Delhi Metallo-β lactamase (NDM-1) in Enterobacteriaceae: Treatment options with Carbapenems Compromised. JAPI • march 2010 • VOL. 58. Pp 147-149.
- <sup>3</sup> *Yong D, Toleman MA, Giske CG, Cho HS, Sundman K, Lee K, Walsh TR.* Characterization of a new metallo-β-lactamase gene, bla(NDM-1), and a novel erythromycin esterase gene carried on a unique genetic structure in *Klebsiella pneumoniae* sequence type 14 from India. Antimicrob Agents Chemother. 2009 Dec; 53(12):5046-54. Epub 2009 Sep 21.
- <sup>4</sup> *A Muir, MJ Weinbren.* New Delhi Metallo-β-lactamase: a cautionary tale. JHI, 75(2010): 236-246.