

MRSA verkregen buiten het ziekenhuis: huidige inzichten

Community-acquired MRSA: current perspectives

Auteurs	M.F.Q. Kluytmans-van den Bergh, M.J.M. Bonten en J.A.J.W. Kluytmans
Trefwoorden	'community-acquired'-MRSA, epidemiologie, MRSA, <i>Staphylococcus aureus</i>
Key words	community-acquired MRSA, epidemiology, MRSA, <i>Staphylococcus aureus</i>

Samenvatting

Meticillineresistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) is een wereldwijd probleem, hoewel de prevalentie sterk varieert tussen landen en regio's.

De epidemiologie van MRSA lijkt te veranderen. MRSA-infecties zijn niet langer beperkt tot de ziekenhuisomgeving, maar worden steeds vaker ook beschreven bij gezonde individuen die buiten het ziekenhuis verblijven en geen bekende risicofactoren voor het verkrijgen van MRSA hebben, de zogenoemde 'community-acquired'-MRSA (CA-MRSA)-infecties.

Er worden verschillende definities gebruikt voor CA-MRSA-infecties. Epidemiologische definities die gebaseerd zijn op het moment van vaststellen van infectie of kolonisatie met MRSA in relatie tot het moment van ziekenhuisopname, met of zonder rekening te houden met ziekenhuisgerelateerde risicofactoren voor het verkrijgen van MRSA, maken onvoldoende onderscheid tussen MRSA verkregen in het ziekenhuis of daarbuiten. Op dit moment worden moleculair epidemiologische definities van CA-MRSA, die gebaseerd zijn op 'staphylococcal cassette chromosome *mec*' (SCC*mec*)-typering en fylogenetisch onderzoek, beschouwd als het meest betrouwbaar.

CA-MRSA veroorzaakt voornamelijk infecties van de huid en weke delen zoals abscessen, cellulitis, folliculitis en impetigo. Infecties die veroorzaakt zijn door CA-MRSA zijn meestal mild, maar ook ernstige infecties zoals necrotiserende fasciitis en necrotiserende pneumonie, zijn beschreven. CA-MRSA-stammen zijn duidelijk te onderscheiden van de grote MRSA-klonen die verantwoordelijk zijn voor de meerderheid van de epidemische zogenoemde 'hospital-acquired'-MRSA (HA-MRSA)-stammen. Verschillen worden gevonden in SCC*mec*-typen, de aanwezigheid van additionele antibioticaresistentiegenen, bacteriële groeisnelheid en de verdeling van toxinegenen.

Wiskundige modellen hebben laten zien dat CA-MRSA de potentie heeft om op termijn endemisch voor te komen in de populatie buiten het ziekenhuis. In dat geval is aanscherping van het huidige MRSA-beleid in ziekenhuizen vereist, evenals heroverweging van de huidige empirische behandeling met β -lactamantibiotica voor 'community-acquired'-infecties, waarbij *S. aureus* een belangrijke potentiële verwekker is.

(*Tijdschr Infect* 2006;1:10-6)

Summary

Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) has become a worldwide problem, although its prevalence varies considerably across countries and regions.

The epidemiology of MRSA appears to be changing; MRSA infections are no longer confined to the hospital setting, but also appear in healthy

community-dwelling individuals without established risk factors for the acquisition of MRSA. Several definitions for these community-acquired MRSA (CA-MRSA) infections are in use. Epidemiological definitions based on the timing of isolation of MRSA in relation to the time of admission to the hospital, with or without taking

healthcare-associated risk factors for the acquisition of MRSA into account, are insufficient to distinguish between CA-MRSA and hospital-acquired MRSA (HA-MRSA). At present, molecular epidemiological definitions, based on SCCmec typing and phylogenetic analyses of the MRSA isolates, are considered the most reliable.

CA-MRSA has predominantly been isolated from skin and soft tissue infections such as abscesses, cellulitis, folliculitis, and impetigo. CA-MRSA infections are commonly mild, but severe infections, such as necrotising fasciitis and necrotising pneumonia have been described. CA-MRSA

strains clearly differ from the major MRSA clones that account for the majority of epidemic HA-MRSA strains. Differences are found in SCCmec types, bacterial growth rate, and the distribution of antibiotic resistance genes and toxin genes. Mathematical models have shown that at a later stage CA-MRSA has a high potential to become endemic in the community. In that case the current MRSA control strategy in hospitals needs to be intensified, and current empirical therapy with β -lactam antibiotics for 'community-acquired' infections where *S. aureus* is a potential pathogen needs to be reconsidered.

Inleiding

Meticillineresistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) wordt traditioneel beschouwd als een verwekker van infecties bij patiënten, die verblijven in het ziekenhuis en bekende risicofactoren voor het verkrijgen van MRSA hebben.¹ Sinds enkele jaren worden echter steeds vaker MRSA-infecties beschreven die buiten het ziekenhuis zijn ontstaan bij patiënten zonder deze risicofactoren.²⁻⁵ Dit artikel geeft een overzicht van de huidige inzichten met betrekking tot deze zogenoemde 'community-acquired'-MRSA (CA-MRSA), die relevant zijn voor de dagelijkse klinische praktijk.

Resistentiemechanisme

MRSA is in het bezit van het *mecA*-gen. Dit gen codeert voor een eiwit met een lage affiniteit voor penicilline, het zogenoemde 'penicillin-binding protein 2a' (PBP2a). De productie van PBP2a resulteert in resistentie voor alle momenteel beschikbare β -lactamantibiotica. Het *mecA*-gen is gelegen op een mobiel genetisch element, het 'staphylococcal cassette chromosome *mec*' (SCCmec), dat geïntegreerd is in het chromosoom van *S. aureus*. Op dit moment zijn vijf SCCmec-types geïdentificeerd, die onderling verschillen in grootte en genetische samenstelling. Opvallend is dat in CA-MRSA-stammen overwegend SCCmec-type IV (of V) aanwezig is.⁶

Definitie

Er zijn verschillende definities voor CA-MRSA in gebruik.⁴ Epidemiologische definities zijn meestal gebaseerd op het moment van vaststellen van in-

fectie of kolonisatie in relatie tot het moment van opname in het ziekenhuis (tijdgebaseerd). Dit wil zeggen dat MRSA-isolaten worden geclassificeerd als 'community-acquired' als ze worden gekweekt buiten het ziekenhuis of binnen de eerste 48 tot 72 uur van ziekenhuisopname.⁴ Kolonisatie met MRSA kan echter maanden tot jaren persisteren en is meestal asymptomatisch.⁷ Klinische infecties kunnen daarom ontstaan in een andere omgeving dan waarin het micro-organisme oorspronkelijk is verkregen.⁸

In een meta-analyse uit 2003, waarbij de eerdergenoemde tijdgebaseerde definitie van CA-MRSA werd gehanteerd, bleek ten minste één ziekenhuisgerelateerde risicofactor voor het verkrijgen van MRSA aanwezig te zijn bij 85% van de patiënten met een CA-MRSA-infectie die in het ziekenhuis verbleven en bij 47,5% van de gezonde individuen in de populatie buiten het ziekenhuis die gekoloniseerd waren met CA-MRSA.⁴ Dit suggereert dat ten minste een gedeelte van de isolaten ziekenhuisgerelateerd waren, en dat het gebruik van tijdgebaseerde definities mogelijk resulteert in een overschatting van de werkelijke prevalentie van CA-MRSA.

Sommige auteurs hebben MRSA-infecties daarom alleen als 'community-acquired' geclassificeerd bij afwezigheid van ziekenhuisgerelateerde risicofactoren voor het verkrijgen van MRSA zoals recente ziekenhuisopname of operatie, dialyse en de aanwezigheid van een drain of katheter op het moment van kweekafname.⁹⁻¹¹ Ook buiten het ziekenhuis gaat de aanwezigheid van dergelijke ziekenhuisgerelateerde risicofactoren echter gepaard met een verhoogd infectierisico. In het geval van CA-MRSA kan het veronachtzamen van een mogelijke oorsprong buiten het ziekenhuis bij patiën-

ten met ziekenhuisgerelateerde risicofactoren, dan ook leiden tot een onderschatting van de werkelijke prevalentie.⁵ Ten slotte kan CA-MRSA, dus met een oorsprong buiten het ziekenhuis, zich ook binnen het ziekenhuis verspreiden en infecties veroorzaken bij patiënten die al langer dan 48 tot 72 uur in het ziekenhuis zijn opgenomen.^{5,8}

Concluderend kan worden gesteld dat definities die gebaseerd zijn op het moment van vaststellen van infectie of kolonisatie met MRSA in relatie tot het moment van ziekenhuisopname, met of zonder rekening te houden met ziekenhuisgerelateerde risicofactoren voor het verkrijgen van MRSA, onvoldoende onderscheid maken tussen MRSA verkregen in het ziekenhuis of daarbuiten.

Op dit moment worden moleculair epidemiologische definities van CA-MRSA, die gebaseerd zijn op SCC*mec*-typering en fylogenetisch onderzoek, beschouwd als het meest betrouwbaar. Hierbij wordt een MRSA-isolaat geclassificeerd als 'community-acquired' als het SCC*mec*-type IV (of V) aanwezig is en als het isolaat fylogenetisch niet gerelateerd is aan één van de bekende ziekenhuisgerelateerde MRSA-klonen.⁶ Hoewel CA-MRSA-isolaten vaak in het bezit zijn van Panton-Valentine leukocidine (PVL)-genen, vormt de aanwezigheid van deze genen geen onderdeel van de definitie.^{11,12}

Epidemiologie

MRSA is een wereldwijd probleem, hoewel de prevalentie sterk varieert tussen landen en regio's. In de Verenigde Staten, Zuid-Amerika, Japan en Zuid-Europa is de prevalentie van MRSA hoog.¹³ Volgens recente gegevens is momenteel 40-60% van alle *S. aureus*-isolaten van patiënten die verblijven in Amerikaanse ziekenhuizen, meticillineresistent.¹⁴ In Noord-Europese landen als Nederland, Denemarken, Finland en Zweden daarentegen is de prevalentie van MRSA consistent laag ($\leq 1\%$).¹⁵

De epidemiologie van MRSA lijkt echter te veranderen. MRSA-infecties zijn niet langer beperkt tot de ziekenhuisomgeving, maar worden steeds vaker ook beschreven bij gezonde individuen buiten het ziekenhuis die geen bekende risicofactoren voor het verkrijgen van MRSA hebben.²⁻⁵ Clusters en uitbraken van CA-MRSA-infecties zijn beschreven bij min of meer gesloten populaties zoals inheemse populaties, homoseksuelen, gevangenen, kinderen op kinderdagverblijven, militairen en sporters.¹⁶⁻²⁰ CA-MRSA is echter ook bij patiënten in ziekenhuizen aangetroffen, waarbij in sommige ziekenhuizen zelfs een verdrin-

ging van de klassieke zogenoemde 'hospital-acquired' MRSA (HA-MRSA) heeft plaatsgevonden.^{5,8}

Prevalentiecijfers van CA-MRSA variëren aanzienlijk in de literatuur. Naast geografische verschillen en het hanteren van verschillende definities voor CA-MRSA, zijn de gepubliceerde onderzoeken ook bij verschillende typen populaties uitgevoerd. Opvallend hierbij is dat relatief weinig onderzoek is gedaan onder de gezonde populatie buiten het ziekenhuis. Het meeste onderzoek is gedaan bij patiënten in het ziekenhuis, ofwel bij opname ofwel gedurende het verblijf in het ziekenhuis. Een meta-analyse heeft laten zien dat deze populatiekeuze resulteert in een overschatting van de werkelijke prevalentie van CA-MRSA.⁴ De gepoolde prevalentie van CA-MRSA onder MRSA-isolaten van patiënten in het ziekenhuis was 30,2% in 27 retrospectieve onderzoeken en 37,3% in 5 prospectieve onderzoeken, terwijl bij gezonde individuen zonder ziekenhuiscontact, de gepoolde prevalentie van kolonisatie met MRSA slechts 0,2% was.

Er is weinig bekend over potentiële risicofactoren voor het verkrijgen van CA-MRSA. Patiënten met CA-MRSA infecties zijn gemiddeld jonger dan patiënten met HA-MRSA-infecties.¹¹ Dit wordt echter mogelijk verklaard door het feit dat de ziekenhuispopulatie over het algemeen bestaat uit een geselecteerde groep oudere individuen. Een verband tussen voorafgaande expositie aan antimicrobiële middelen en een verhoogd risico op CA-MRSA-infecties is door sommige onderzoekers gevonden, maar niet door anderen.²¹⁻²³

Genotypische and fenotypische eigenschappen

CA-MRSA-stammen zijn duidelijk te onderscheiden van de grote MRSA-klonen, die verantwoordelijk zijn voor de meerderheid van de epidemische HA-MRSA-stammen.^{10,12} Er worden verschillen gevonden in SCC*mec*-typen, de aanwezigheid van additionele antibioticaresistentiegenen, bacteriële groei snelheid en de verdeling van toxinegenen (zie *Tabel 1*).

Onderzoek heeft laten zien dat goed gedefinieerde CA-MRSA-stammen in het bezit zijn van SCC*mec*-type IV of V, terwijl in de meerderheid van de HA-MRSA-stammen SCC*mec*-type I, II of III aanwezig is.^{10,24,25} SCC*mec*-typen IV en V zijn relatief klein. Voor SCC*mec*-type IV lijkt dit te hebben geresulteerd in een toegenomen mobiliteit in vergelijking tot andere SCC*mec*-typen, en daarmee een groter vermogen tot horizontale verspreiding naar *S. aureus*-stammen van diverse genetische achtergrond.^{6,10}

Tabel 1. Karakteristieken van 'community-acquired'-MRSA versus 'hospital-acquired'-MRSA.^{9-12,16,17,24,25}

	CA-MRSA	HA-MRSA
SCCmec-type	type IV of V	type I, II of III
antibioticaresistentie	meestal alleen β -lactamantibiotica	meestal meervoudige resistentie
PVL-productie	vaak	soms
gemiddelde verdubbelingstijd	28 minuten	32-42 minuten
klinisch beeld	vooral huid- en wekedeleninfecties	vooral bacteriëmieën, luchtweg- en urineweginfecties

CA-MRSA='community-acquired'-meticillineresistente *Staphylococcus aureus*, HA-MRSA='hospital-acquired'-meticillineresistente *Staphylococcus aureus*, SCCmec='staphylococcal cassette chromosome mec', PVL=Panton-Valentine leukocidine.

In tegenstelling tot de meervoudige resistentie die meestal gezien wordt bij HA-MRSA, is antibioticaresistentie bij CA-MRSA vaak beperkt tot de groep van β -lactamantibiotica.^{9,16} Dit komt overeen met de afwezigheid van antibioticaresistentiegenen anders dan *mecA* in SCCmec-typen IV en V, in tegenstelling tot de accumulatie van multiple antibioticaresistentiegenen in SCCmec-typen II en III.^{10,24,25} CA-MRSA-stammen die SCCmec-type IV bezitten, hebben een hogere groeisnelheid dan HA-MRSA-stammen, wat mogelijk een gunstig effect heeft op de ecologische fitheid van CA-MRSA.¹⁰ Verschillende onderzoeken hebben laten zien dat *PVL*-genen vaak voorkomen bij CA-MRSA-stammen van verschillende genetische achtergrond, terwijl deze genen zelden worden aangetroffen bij HA-MRSA-stammen.^{11,12}

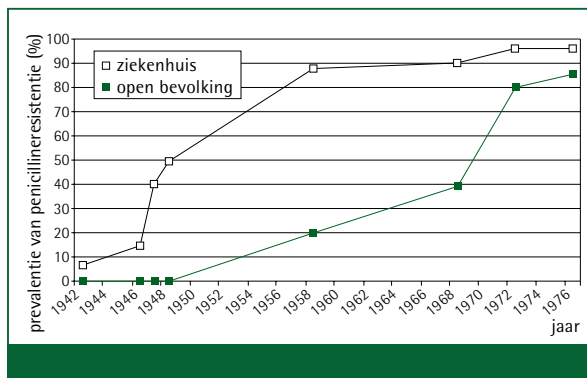
Klinisch beeld

Het spectrum aan klinische infecties die veroorzaakt worden door CA-MRSA, is vergelijkbaar met de infecties die veroorzaakt worden door meticillinegevoelige *S. aureus* (MSSA), maar duidelijk anders dan de infecties die veroorzaakt worden door HA-MRSA (zie Tabel 1).¹⁶ Waar HA-MRSA overwegend bacteriëmieën, urineweg- en luchtweginfecties veroorzaakt, wordt CA-MRSA voornamelijk geïsoleerd uit huid- en wekedeleninfecties zoals abscessen, cellulitis, folliculitis en impetigo.^{9,16,17} Infecties die veroorzaakt worden door CA-MRSA zijn meestal mild, maar ook ernstige infecties zoals necrotiserende fasciitis en necrotiserende pneumonie, zijn beschreven.^{2,26} De aanwezigheid van *PVL*-genen, die coderen voor cytotoxinen die weefselnecrose en destructie van leukocyten veroorzaken, speelt waarschijnlijk een belangrijke rol in de pathogenese van

infecties, die veroorzaakt worden door CA-MRSA.¹¹ Het vaak ernstige beloop van infecties die veroorzaakt zijn door CA-MRSA in vergelijking tot infecties die veroorzaakt zijn door HA-MRSA en MSSA, lijkt geassocieerd met de aanwezigheid van *PVL*-genen.^{22,27}

Behandeling

De behandeling van CA-MRSA-infecties is niet essentieel anders dan die van HA-MRSA-infecties. Hoewel antibioticaresistentie van CA-MRSA vaak beperkt is tot β -lactamantibiotica, komt meervoudige resistentie ook voor.¹⁰ Parenteraal vancomycine is het middel van eerste keus bij ernstige MRSA-infecties. Hierbij dient te worden opgemerkt dat de werkzaamheid van vancomycine voor ernstige MRSA-infecties zoals bacteriëmieën en endocarditis, minder is dan die van β -lactamantibiotica bij MSSA-infecties, en dat het opduiken van vancomycineverminderd gevoelige *S. aureus* (VISA) en vancomycineresistente *S. aureus* (VRSA) het gebruik van dit middel in de toekomst mogelijk beperkt.²⁸⁻³⁰ Daarnaast is het gebruik van vancomycine één van de factoren die een rol spelen bij de (ongewenste) verspreiding van vancomycineresistente enterokokken (VRE).³¹ Voor minder ernstige infecties kunnen, bij gebreken in-vitrogevoeligheid, oraal beschikbare middelen zoals macroliden, clindamycine en trimethoprim-sulfamethoxazol, worden toegepast. Door de ontwikkeling van resistentie tegen rifampicine en fusidinezuur bij langdurig gebruik en/of monotherapie, zijn deze middelen minder geschikt, tenzij in combinatietherapie.^{32,33} Nieuwe antibiotica zoals linezolid en daptomycine, zijn in klinische studies effectief gebleken voor de behandeling van (sommige) MRSA-infecties, maar ook voor deze middelen is inmiddels resistentie beschreven.³⁴



Figuur 1. Prevalentie van penicillineresistentie bij *Staphylococcus aureus* in en buiten ziekenhuizen van 1942-1976.^{3,4} De prevalentie van penicillineresistentie bij *S. aureus*-isolaten in ziekenhuizen is dramatisch toegenomen in de jaren veertig en vijftig van de vorige eeuw, terwijl penicillineresistente *S. aureus* pas in 1949 voor het eerst buiten het ziekenhuis werd gerapporteerd toen de prevalentie van penicillineresistentie bij *S. aureus*-isolaten in de ziekenhuizen de 50% naderde. De prevalentie van penicillineresistentie bij *S. aureus*-isolaten buiten het ziekenhuis is in de daaropvolgende twintig jaar langzaam toegenomen tot een niveau dat vergelijkbaar is met de prevalentie van penicillineresistentie bij *S. aureus*-isolaten in het ziekenhuis.

Bedreigingen en preventie

Het opduiken van CA-MRSA heeft mogelijk grote consequenties voor de prevalentie van MRSA, zowel binnen als buiten het ziekenhuis. Sommige auteurs hebben voorspeld dat MRSA de meest prevalentie *S. aureus* wordt in de nabije toekomst, waarbij een vergelijking is gemaakt met het opduiken van penicillineresistente *S. aureus* in de jaren vijftig en zestig van de vorige eeuw (zie *Figuur 1*).³ Verspreiding van penicillineresistente *S. aureus* vanuit de ziekenhuisomgeving naar de populatie buiten het ziekenhuis heeft destijds plaatsgevonden op het moment dat de prevalentie van penicillineresistentie bij *S. aureus*-isolaten in het ziekenhuis de 50% naderde, vergelijkbaar met de huidige prevalentie van meticillineresistentie bij *S. aureus*-isolaten in Amerikaanse ziekenhuizen.¹⁴

In tegenstelling tot de opvatting dat het probleem van CA-MRSA is ontstaan door verspreiding van ziekenhuisgerelateerde stammen naar de populatie buiten het ziekenhuis, komen er echter steeds meer aanwijzingen dat de MRSA-stammen die zijn ontstaan buiten het ziekenhuis, zich hebben verspreid binnen de ziekenhuisomgevingen en dat de aanwezigheid van MRSA in de populatie buiten het ziekenhuis onafhankelijk is van het reservoir dat in de ziekenhuizen aanwezig is.^{5,8}

Een nieuwe ontwikkeling is het gebruik van wis-

kundige modellen om de epidemiologie van MRSA in de toekomst te voorspellen, evenals de effectiviteit van eventuele infectiepreventiemaatregelen.³⁵⁻³⁷ Duidelijk is dat de aanwezigheid van een MRSA-reservoir in de populatie buiten het ziekenhuis van grote invloed is op de controle van MRSA in de ziekenhuisomgeving.³⁶ Door de aanwezigheid van asymptomatische dragers van CA-MRSA zal isolatie van geïnfecteerde patiënten en contactonderzoek nauwelijks effectief zijn buiten de ziekenhuisomgeving en heeft CA-MRSA de potentie om op termijn endemisch voor te komen in de algemene samenleving.³⁷ Het zou echter wel mogelijk moeten zijn om met adequate infectiepreventiemaatregelen de introductie en verspreiding van CA-MRSA in de ziekenhuizen te voorkomen.³⁵ Het huidige MRSA-beleid dient hiervoor te worden aangescherpt, in het bijzonder waar het de definitie van risicogroepen betreft. Bij toenemende prevalentie van CA-MRSA in de algemene samenleving is heroverweging van de huidige empirische behandeling met β -lactamantibiotica noodzakelijk voor 'community-acquired'-infecties waarbij *S. aureus* een belangrijke potentiële verwekker is.

Conclusie

CA-MRSA is wereldwijd een snel groeiend probleem. Ondanks het feit dat de kennis over CA-MRSA snel toeneemt, is meer onderzoek naar de epidemiologie van CA-MRSA in de populatie buiten het ziekenhuis noodzakelijk. De aanwezigheid van een MRSA-reservoir in de populatie buiten het ziekenhuis heeft op termijn mogelijk belangrijke consequenties voor de (empirische) therapiekeuze voor 'community-acquired'-*S. aureus*-infecties en voor het huidige MRSA-beleid van de ziekenhuizen.

Referenties

1. Thompson RL, Cabezano I, Wenzel RP. Epidemiology of nosocomial infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Ann Intern Med* 1982;97:309-17.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Four pediatric deaths from community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* - Minnesota and North Dakota, 1997-1999. *JAMA* 1999;282:1123-5.
3. Chambers HF. The changing epidemiology of *Staphylococcus aureus*? *Emerg Infect Dis* 2001;7:178-82.
4. Salgado CD, Farr BM, Calfee DP. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a meta-analysis of prevalence and risk factors. *Clin Infect Dis* 2003;36:131-9.

Aanwijzingen voor de praktijk

1. Meticillineresistente *Staphylococcus aureus* (MRSA)-infecties zijn niet langer beperkt tot de ziekenhuisomgeving, maar worden steeds vaker ook beschreven bij gezonde individuen die buiten het ziekenhuis verblijven en geen bekende risicofactoren voor het verkrijgen van MRSA hebben.
2. Moleculair epidemiologische definities van 'community-acquired'-MRSA, die gebaseerd zijn op SCCmec-typing en fylogenetisch onderzoek, worden op dit moment beschouwd als het meest betrouwbaar voor het onderscheiden van MRSA verkregen in het ziekenhuis of daarbuiten.
3. 'Community-acquired'-MRSA veroorzaakt voornamelijk infecties van de huid en weke delen zoals abscessen, cellulitis, folliculitis en impetigo. De infecties zijn meestal mild, maar ook ernstige infecties zoals necrotiserende fasciitis en necrotiserende pneumonie, zijn beschreven.
4. 'Community-acquired'-MRSA heeft de potentie om op termijn endemisch voor te komen in de populatie buiten het ziekenhuis. In dat geval is aanscherping van het huidige MRSA-beleid in ziekenhuizen vereist, evenals heroverweging van de huidige empirische behandeling met β -lactamantibiotica voor 'community-acquired'-infecties waarbij *S. aureus* een belangrijke potentiële verwekker is.

5. Carleton HA, Diep BA, Charlebois ED, Sensabaugh GF, Perdreau-Remington F. Community-adapted methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): population dynamics of an expanding community reservoir of MRSA. *J Infect Dis* 2004;190:1730-8.

6. Robinson DA, Enright MC. Evolutionary models of the emergence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:3926-34.

7. Sanford MD, Widmer AF, Bale MJ, Jones RN, Wenzel RP. Efficient detection and long-term persistence of the carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis* 1994;19:1123-8.

8. Turnidge JD, Bell JM. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* evolution in Australia over 35 years. *Microb Drug Resist* 2000;6:223-9.

9. Gorak EJ, Yamada SM, Brown JD. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in hospitalized adults and children without known risk factors. *Clin Infect Dis* 1999;29:797-800.

10. Okuma K, Iwakawa K, Turnidge JD, Grubb WB, Bell JM, O'Brien FG, et al. Dissemination of new methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clones in the community. *J Clin Microbiol* 2002;40:4289-94.

11. Naimi TS, LeDell KH, Como-Sabetti K, Borchardt SM, Boxrud DJ, Etienne J, et al. Comparison of community- and health care-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *JAMA* 2003;290:2976-84.

12. Vandenesch F, Naimi T, Enright MC, Lina G, Nimmo GR, Heffernan H, et al. Community-acquired methicillin-re-

sistant *Staphylococcus aureus* carrying Panton-Valentine leukocidin genes: worldwide emergence. *Emerg Infect Dis* 2003;9:978-84.

13. Diekema DJ, Pfaller MA, Schmitz FJ, Smayevsky J, Bell J, Jones RN, et al. Survey of infections due to *Staphylococcus aureus* species: frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility of isolates collected in the United States, Canada, Latin America, Europe, and the Western Pacific Region for the SENTRY antimicrobial surveillance program, 1997-1999. *Clin Infect Dis* 2001;32 Suppl 2:114-32.

14. National Nosocomial Infections Surveillance System. National nosocomial infections surveillance (NNIS) system report, data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004. *Am J Infect Control* 2004;32:470-85.

15. European Antimicrobial Resistance Surveillance System. EARSS annual report 2003. Period of data collection: January 1999-December 2003, issued September 2004. Te raadplegen op <http://www.earss.rivm.nl> (16 februari 2006).

16. Groom AV, Wolsey DH, Naimi TS, Smith K, Johnson S, Boxrud D, et al. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a rural American Indian community. *JAMA* 2001;286:1201-5.

17. Centers for Disease Control and Prevention. Outbreaks of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* skin infections - Los Angeles County, California, 2002-2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2003;52:88.

18. Adcock PM, Pastor P, Medley F, Patterson JE, Murphy TV. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in two child care centers. *J Infect Dis* 1998;178:577-80.

19. Zinderman CE, Conner B, Malakooti MA, LaMar JE, Armstrong A, Bohnker BK. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among military recruits. *Emerg Infect Dis* 2004;10:941-4.
20. Nguyen DM, Mascola L, Brancoft E. Recurring methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in a football team. *Emerg Infect Dis* 2005;11:526-32.
21. Baggett HC, Hennessy TW, Leman R, Hamlin C, Bruden D, Readonover A, et al. An outbreak of community-onset methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* skin infections in southwestern Alaska. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003;24:397-402.
22. Ellis MW, Hospenthal DR, Dooley DP, Gray PJ, Murray CK. Natural history of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization and infection in soldiers. *Clin Infect Dis* 2004;39:971-9.
23. Harbarth S, François P, Schrenzel J, Fankhauser-Rodriguez C, Hugonnet S, Koessler T, et al. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, Switzerland. *Emerg Infect Dis* 2005;11:962-5.
24. Ito T, Ma XX, Takeuchi F, Okuma K, Yuzawa H, Hiramatsu K. Novel type V staphylococcal cassette chromosome mec driven by a novel cassette chromosome recombinase, ccrC. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:2637-51.
25. Ito T, Katayama Y, Asada K, Mori N, Tsutsumimoto K, Tiensasitorn C, et al. Structural comparison of three types of staphylococcal cassette chromosome mec integrated in the chromosome in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:1323-36.
26. Miller LG, Perdreau-Remington F, Rieg G, Mehdi S, Perlroth J, Bayer AS, et al. Necrotizing fasciitis caused by community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Los Angeles. *N Engl J Med* 2005;352:1445-53.
27. Lina G, Piémont Y, Godail-Gamot F, Bes M, Peter MO, Gauduchon V, et al. Involvement of Panton-Valentine leukocidin-producing *Staphylococcus aureus* in primary skin infections and pneumonia. *Clin Infect Dis* 1999;29:1128-32.
28. Chambers HF, Miller RT, Newman MD. Right-sided *Staphylococcus aureus* endocarditis in intravenous drug abusers: two-week combination therapy. *Ann Intern Med* 1988;109:619-24.
29. Howden BP, Ward PB, Charles PG, Korman TM, Fuller A, Du Cros P, et al. Treatment outcomes for serious infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with reduced vancomycin susceptibility. *Clin Infect Dis* 2004;38:521-8.
30. Tenover FC, McDonald LC. Vancomycin-resistant staphylococci and enterococci: epidemiology and control. *Curr Opin Infect Dis* 2005;18:300-5.
31. Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for preventing the spread of vancomycin resistance: recommendations of the Hospital Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). *MMWR Recomm Rep* 1995;44(RR-12):1-14.
32. Eng RH, Smith SM, Tillem M, Cherubin C. Rifampin resistance. Development during the therapy of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *Arch Intern Med* 1985;145:146-8.
33. Whitby M. Fusidic acid in the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Int J Antimicrob Agents* 1999;12 Suppl 2:67-71.
34. Hancock RE. Mechanisms of action of newer antibiotics for Gram-positive pathogens. *Lancet Infect Dis* 2005;5:209-18.
35. Levin BR. Minimizing potential resistance: a population dynamics view. *Clin Infect Dis* 2001;33 Suppl 3:161-9.
36. Cooper BS, Medley GF, Stone SP, Kibbler CC, Cookson BD, Roberts JA, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in hospitals and the community: stealth dynamics and control catastrophes. *Proc Natl Acad Sci* 2004;101:10223-8.
37. Fraser C, Riley S, Anderson RM, Ferguson NM. Factors that make an infectious disease outbreak controllable. *Proc Natl Acad Sci* 2004;101:6146-51.

Ontvangen 2 november 2005, geaccepteerd 9 december 2005.

Correspondentieadres

Mw. drs. M.F.Q. Kluytmans-van den Bergh, arts-microbioloog

Amphia Ziekenhuis, locatie Molengracht
Amphia Academy Infectious Disease Foundation
Postbus 90158
4800 RK Breda
Tel.: 076 595 30 15
E-mail: aaidf@amphia.nl

Dr. J.A.J.W. Kluytmans, arts-microbioloog

Laboratorium voor Microbiologie en Infectiepreventie

Prof. dr. M.J.M. Bonten, internist-infectioloog

Academisch Medisch Centrum Utrecht
Afdeling Infectieziekten
Postbus 85500
3508 GA Utrecht

Correspondentie graag richten aan de eerste auteur.

Belangenconflict: geen gemeld.
Financiële ondersteuning: geen gemeld.