

Staphylococcus aureus: kolonisatie, dragerschap en transmissie

Golden Staph: colonization, carriage and transmission

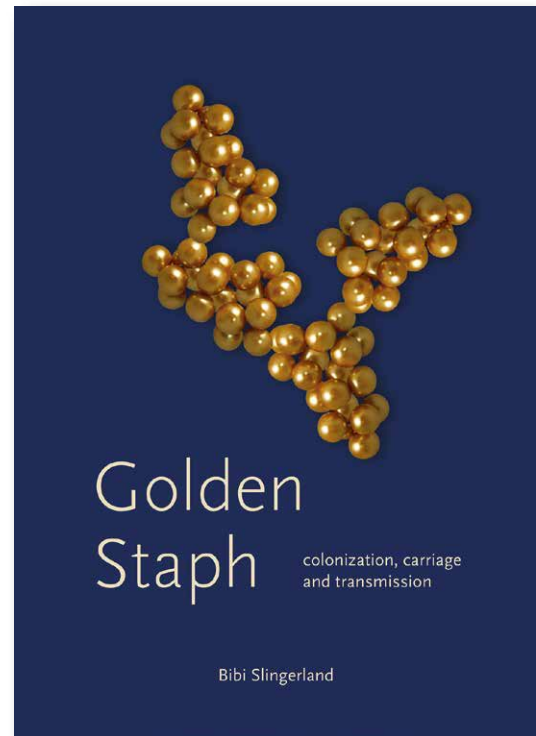
dr. B.C.G.C. Slingerland

SAMENVATTING

Op 11 november 2020 promoveerde Bibi Slingerland aan de Erasmus Universiteit op het proefschrift getiteld 'Staphylococcus aureus, kolonisatie, dragerschap en transmissie'. Het onderzoek werd verricht onder supervisie van promotor prof. dr. M.C. Vos en copromotor dr. W.J.B. van Wamel. In dit artikel worden de belangrijkste bevindingen besproken. (TIJDSCHR INFECT 2021;16(3):99-101)

SUMMARY

On November 11th 2020, Bibi Slingerland successfully defended her PhD thesis entitled 'Golden Staph, colonization, carriage and transmission', supervised by prof. dr. M.C. Vos and dr. W.J.B. van Wamel. This article summarizes the most important findings of this thesis.



INLEIDING

Staphylococcus aureus is een bacterie die voorkomt in met name de neus bij ongeveer 30% van de gezonde bevolking. De bacterie had vroeger de naam 'golden staph', vanwege de microscopische gelijkenis met een druiventros en vanwege zijn gouden kleur op de agarplaat. Bij 30% van de bevolking is de aanwezigheid van de bacterie zeer lange tijd hardnekkig. Dit wordt 'permanent *S. aureus*-dragerschap' genoemd. De overige 70% van de bevolking draagt

af en toe, of zelden tot nooit, *S. aureus* bij zich.¹ Mensen met permanent *S. aureus*-dragerschap lopen een hoger risico op het ontwikkelen van (ernstige) endogene infecties.² Het is echter nog niet goed achterhaald waarom sommige mensen wél gekoloniseerd raken en sommigen juist niet. Hier wordt veel onderzoek naar gedaan, zo wordt gepoogd om in het reeds uitgebreid bekende genenpakket van *S. aureus* genen aan te wijzen die ervoor zorgen dat iemand gekoloniseerd raakt.

Correspondentie: mw. dr. B.C.G.C. Slingerland, arts-microbioloog, Erasmus MC, afdeling Medische Microbiologie en Infectieziekten, Postbus 2040, 3000 CA Rotterdam, tel.: 010 703 35 11, e-mailadres: b.slingerland@erasmusmc.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: dragerschap, kolonisatie, neonaten, resusapen, *Staphylococcus aureus*, ST398, transmissie.

Keywords: carriage, colonization, neonates, rhesus macaques, *Staphylococcus aureus*, ST398, transmission.

ONTVANGEN 15 FEBRUARI 2021, GEACCEPTEERD 14 APRIL 2021.

Het doel van de onderzoeken in dit proefschrift was om meer kennis te verkrijgen over kolonisatie, dragerschap en transmissie van *S. aureus*. Hiervoor is een nieuw diermodel opgezet in resusapen en is gebruikgemaakt van een humaan inoculatiemodel. Ook is de transmissie van *S. aureus* onderzocht in de meest kwetsbare groep patiënten: neonaten.

KOLONISATIE EN DRAGERSCHAP

In het eerste deel van het proefschrift is gekeken of een nieuw (niet-invasief) diermodel met resusapen kon worden opgezet om kolonisatie en eradicatie van *S. aureus* te bestuderen. Voor een diermodel met resusapen is gekozen vanwege de genetische overeenkomsten van resusapen met de mens en het feit dat ook zij natuurlijke dragers zijn van *S. aureus*. De studie bestond uit 3 fasen:

1. Screening van de resusapen op *S. aureus*-dragerschap in de neus;
2. De toepassing van een eradicatiebehandeling met alleen mupirocine-neuszalf of dit in combinatie met intramusculair cotrimoxazol/sulfadiazine;
3. Een inoculatie-experiment waarbij de *S. aureus*-stam 8325-4 in de neus van resusapen werd aangebracht.

Uit deze studie kwam naar voren dat het mogelijk is om de oorspronkelijke *S. aureus*-stammen uit de neuzen van resusapen te eradiceren met de 2 behandelingen. Tussen de 2 behandelingen bestond geen verschil in uitkomst. Uit het inoculatie-experiment bleek dat de stam 8325-4 in de neus van 3 resusapen 7 dagen wist te overleven.³

Hierna is een menselijk inoculatie-experiment uitgevoerd met 2 varianten van *S. aureus*. Sinds 2007 hebben ziekenhuizen steeds meer te maken met een, voor veel antibiotica, ongevoelige variant van *S. aureus*: methicilline-resistente *S. aureus* (MRSA). Het blijkt om een specifiek type MRSA te gaan: MRSA ST398, dat vooral voorkomt onder mensen die in direct contact staan met vee, met name in de varkenshouderij. De vraag was hoe goed ST398 in staat was om te overleven in de menselijke neus. De literatuur beschrijft namelijk vooral tijdelijke aanwezigheid van ST398 (minder dan 24 uur).

Ook deze studie was opgedeeld in 3 fasen:

1. Gezonde vrijwilligers werden getest op *S. aureus*-dragerschap in de neus;
2. Ter voorbereiding op inoculatie, hebben de vrijwilligers zichzelf behandeld met de gebruikelijke *S. aureus*/MRSA-eradicatiebehandeling (mupirocine en 'body wash' met chloorhexidine) om hun neus vrij te maken van de eigen *S. aureus*.
3. In deze fase werd de inoculatie uitgevoerd.

De inoculatiemix bevatte een voor antibiotica gevoelige,

uit een kalf afkomstige, methicilline-gevoelige *S. aureus* ('methicillin sensitive' *S. aureus*: MSSA) ST398 en een humane *S. aureus* (ST931). De MSSA ST398 was volledig identiek aan MRSA ST398, behoudens dat het *mecA*-gen afwezig was (het gen dat codeert voor een eiwit dat verantwoordelijk is voor resistentie tegen β -lactamantibiotica). Vanwege ethische bezwaren mocht MRSA niet in de mens worden aangebracht. De overleving van beide geïnculeerde bacteriën werd met behulp van neuskweken bestudeerd, gedurende een periode van 3 weken na de inoculatie. Hieruit bleek dat MSSA ST398 in staat is om te overleven in de neus van gezonde vrijwilligers voor ten minste 3 weken.⁴

TRANSMISSIE IN NEONATEN

In het tweede deel van dit proefschrift is *S. aureus*-transmissie onderzocht bij neonaten op de neonatale intensive-care-unit (NICU). Neonaten, in het bijzonder te vroeg geboren, hebben een hoog risico op het ontwikkelen van ziekenhuisinfecties, vanwege hun lage geboortegewicht, wat vaak gepaard gaat met overige orgaanproblematiek, en een nog niet volledig ontwikkeld immuunsysteem. Neonatale sterfte door bloedbaaninfecties met *S. aureus* komt dientengevolge frequent voor.⁵⁻⁷

In een retrospectieve studie is de rol onderzocht van zorgmedewerkers bij de transmissie van *S. aureus* op de NICU. In een periode van 14 maanden zijn, naast *S. aureus*-positieve screenings- en klinische kweken van neonaten, ook *S. aureus*-positieve neus- en keelkweken van zorgmedewerkers op de NICU onderzocht. De extra kweken van neonaten en de kweken van de zorgmedewerkers waren afgenomen in het kader van onderzoek naar een uitbraak van 'staphylococcal scalded skin syndrome'. De focus in het proefschrift lag echter niet op deze uitbraak. Door middel van 'whole genome sequencing' (WGS) werd aangetoond dat de *S. aureus*-kweken (van 35 neonaten en 4 zorgmedewerkers) 4 verschillende clusters vormden, waarbij de *S. aureus* in elk cluster genetisch identiek was. De kweken van al de personen die betrokken waren bij de clusters werden afgenomen in een periode van ruim 1 jaar. Hierin ontwikkelden 10 neonaten een bloedbaaninfectie met de *S. aureus* uit 1 van de 4 clusters.⁸

Tot slot zijn in een periode van 7 jaar *S. aureus*-stammen, afkomstig van neonaten op de NICU die bloedbaaninfecties hadden, met WGS geanalyseerd. Voor deze *S. aureus*-stammen is gepoogd meer achtergrond te verkrijgen door specifiek te kijken naar verwantschap en virulentiefactoren. De resultaten toonden aan dat er door de jaren heen meerdere clusters met identieke *S. aureus* circuleerden, wat de suggestie wekte dat zich binnen de NICU een reservoir of

AANWIJZINGEN VOOR DE PRAKTIJK

- 1 Resusapen zijn een geschikt model om toekomstig onderzoek te verrichten naar (de)kolonisatie van *Staphylococcus aureus*.**
- 2 Meer onderzoek moet worden verricht naar de herkomst van *S. aureus*-stammen uit klinisch materiaal van neonaten, omdat transmissie plaatsvindt via zorgmedewerkers en onbekende bronnen op de NICU.**

bron bevindt. In het onderzoek zijn 2 specifieke *S. aureus*-genen gevonden die meer leken voor te komen in de *S. aureus* afkomstig uit het bloed van neonaten dan bij *S. aureus* van de controlegroep (*S. aureus*-referentiestammen uit een database). De 2 genen heten *sea* ('staphylococcal enterotoxin A') en *tsst-1* ('toxic shock syndrome toxin-1'). Verder onderzoek naar de rol van deze genen bij bacteriëmie bij neonaten is aanbevolen.⁹

CONCLUSIE

In toekomstig onderzoek kan het nieuwe model met resusapen gebruikt worden voor inoculatie- en eradicatie-studies, waarin bijvoorbeeld MRSA ST398 kan worden onderzocht. Dit proefschrift toont immers aan dat de aan vee gerelateerde ST398 ten minste 21 dagen weet te overleven in de menselijke neus; dit is langer dan eerder beschreven in de literatuur. Daarnaast zou onderzoek naar *S. aureus*-bronnen op de NICU, en daarmee het voorkomen van neonatale infecties, aandacht moeten krijgen. De zorgmedewerker speelt aantoonbaar een belangrijke rol bij de transmissie van *S. aureus* op de NICU. Transmissie lijkt daarnaast ook bij te dragen aan neonatale bloedbaaninfecties met *S. aureus*. Tot slot: de genen *sea* en *tsst-1* komen duidelijk naar voren in neonatale bacteriëmiëcasus, maar hun exacte rol is nog onduidelijk.

REFERENTIES

1. Eriksen NH, Espersen F, Rosdahl VT, et al. Carriage of *Staphylococcus aureus* among 104 healthy persons during a 19-month period. *Epidemiol Infect* 1995;115:51-60.
2. Kluytmans J, Van Belkum A, Verbrugh H. Nasal carriage of *Staphylococcus aureus*: epidemiology, underlying mechanisms, and associated risks. *Clin Microbiol Rev* 1997;10:505-20.
3. Slingerland BC, Keehnen M, Ouwering B, et al. (2018). An experimental *Staphylococcus aureus* carriage and decolonization model in rhesus macaques (*Macaca mulatta*). *PLoS One* 2018;13:e0194718.
4. Slingerland BC, Tavakol M, McCarthy AJ, et al. Survival of *Staphylococcus aureus* ST398 in the human nose after artificial inoculation. *PLoS One* 2012;7:e48896.
5. Phillips P, Cortina-Borja M, Millar M, et al. Risk-adjusted surveillance of hospital-acquired infections in neonatal intensive care units: a systematic review. *J Hosp Infect* 2008;70:203-11.
6. Hakim H, Mylotte JM, Faden H. Morbidity and mortality of staphylococcal bacteremia in children. *Am J Infect Control* 2007;35:102-5.
7. Kaufman D, Fairchild KD. Clinical microbiology of bacterial and fungal sepsis in very-low-birth-weight infants. *Clin Microbiol Rev* 2004;17:638-80.
8. Slingerland BC, Verkaik NJ, Klaassen CH, et al. Neonatal *Staphylococcus aureus* acquisition at a tertiary intensive care unit. *Am J Infect Control* 2020;48:1023-7.
9. Slingerland BC, Vos MC, Bras W, et al. Whole-genome sequencing to explore nosocomial transmission and virulence in neonatal methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Antimicrob Resist Infect Control* 2020;9:39.