

Reisgerelateerde acquisitie van ESBL

Bevindingen uit de COMBAT-studie

Jarne van Hattem

Na het includeren van meer dan 2200 deelnemers, het kweken van meer dan 10.000 fecesmonsters op extended-spectrum β -lactamase-producerende Enterobacteriaceae (ESBL-E), 859 microarray-runs en PCR's en vele analyses was het op 25 april 2018 zover: de verdediging van mijn proefschrift over reisgerelateerde acquisitie van antibioticaresistente Enterobacteriaceae. We onderzochten of reizigers ESBL-E opliepen tijdens de reis (34 procent van alle reizigers), hoe lang ze die vervolgens bij zich droegen (ongeveer 30 dagen) en of ze die konden overdragen binnen huishoudens. De belangrijkste bevindingen van deze zogeheten COMBAT-studie (Carriage Of Multiresistant Bacteria After Travel) zijn enige tijd geleden gepubliceerd in de *Lancet Infectious Diseases*,¹ maar nog steeds actueel. Aan de hand van een aantal stellingen uit mijn proefschrift zal ik de belangrijkste bevindingen en implicaties van dit onderzoek bespreken.

Reizigers importeren gezamenlijk een gigantische hoeveelheid ESBL-genen naar Nederland (dit proefschrift)

Alhoewel 'gigantisch' natuurlijk een relatief begrip is durf ik dit wel te stellen. Met behulp van data van het Centraal Bureau voor de Statistiek (CBS), dat het aantal reizen van Nederlanders naar verschillende subregio's publiceert, en het acquisitierisico per subregio, hebben we berekend dat 4,6 procent (95 procent betrouwbaarheidsinterval 3,0 tot 7,1 procent) van de hele Nederlandse bevolking jaarlijks een ESBL meebrengt na een buitenlandse reis. Dit zijn ruim 780.000 mensen!

Het beperken van risicofactoren heeft slechts geringe invloed op de totale import van ESBL-genen door reizigers (dit proefschrift)

De belangrijkste risicofactoren voor acquisitie van ESBL-E waren reisbestemming, het gebruik

van antibiotica tijdens de reis en reizigersdiarree - en dan met name diarree die aanhield na terugkomst. Reizigers die antibiotica gebruikten tijdens de reis hadden 55,3 procent kans op het oplopen van een ESBL, terwijl reizigers die geen antibiotica gebruikten een veel kleinere kans hadden: namelijk 32,6 procent. Op het eerste gezicht lijkt dit een flink verschil. Maar... omdat slechts 7,2 procent van onze reizigers antibiotica gebruikte tijdens de reis was de totale bijdrage van antibioticagebruik aan acquisitie van ESBL-E slechts 5 procent. Het beperken van antibioticagebruik tijdens de reis, zoals bijvoorbeeld door het niet verstrekken van 'on demand' antibiotica of het adviseren om geen antibiotica te gebruiken voor reizigersdiarree, zal dus een beperkt effect hebben op de totale import van ESBL-E naar Nederland. Overigens beweer ik hiermee niet dat we reizigers zouden moeten adviseren om vrijelijk en laagdrempelig antibiotica te gebruiken.

Omdat veel meer reizigers diarreeklachten tijdens de reis krijgen, namelijk 39,9 procent, zou het voorkomen van reizigersdiarree een groter effect hebben op de import van ESBL-E. Maar ja, uit ervaring én uit onderzoek weten we dat het voorkomen van reizigersdiarree notoir lastig is.²

Om Nederlanders te verbieden af te reizen naar gebieden met hoge acquisitierates lijkt me niet reëel. Het sterk terugdringen van de import van ESBL-E door het beperken van risicofactoren zal daarom maar weinig effect hebben op de totale import.

Voor patiënten die kort na een reis naar

AMC Amsterdam, afdeling Medische Microbiologie.
Correspondentieadres: dr. J. van Hattem
(j.m.vanhattem@amc.uva.nl).

hoogrisicobestemmingen voor ESBL-E-acquisitie worden opgenomen met ernstige infecties is een aanpassing van de empirische therapie, het nemen van isolatiemaatregelen en screening gerechtvaardigd (dit proefschrift)

We weten inmiddels dat reizigers die recent zijn teruggekomen uit gebieden met veel acquisitie een zeer hoog risico op dragerschap van ESBL-E hebben. Dragerschap van ESBL is een belangrijke risicofactor voor het oplopen van ESBL-bacteriëmie,³ en daarom houden we daar - conform de SWAB-richtlijn Sepsis - rekening mee bij het geven van empirische therapie voor ernstige infecties. In gevallen waarin patiënten kort na het reizen naar hoogrisicobestemmingen worden opgenomen met ernstige infecties, is de kans op dragerschap van ESBL-E zo groot dat een aanpassing van de empirische therapie gerechtvaardigd is. Omdat ruim 30 procent van de ESBL-producerende isolaten resistent was voor gentamicine lijkt het geven van een carbapenem de meest logische keus.

Omgekeerd blijkt uit ons onderzoek dat er ook gebieden zijn waar het risico op acquisitie laag is, zoals zuidelijk Afrika. In die gevallen kan er dus worden gekozen voor de standaardtherapie en reservemiddelen behouden voor degenen die het écht nodig hebben.

Ook voor infectiepreventiedoeleinden in zorginstellingen moeten we overwegen deze patiënten te screenen op dragerschap van ESBL-E en geschikte isolatiemaatregelen nemen totdat screeningsresultaten beschikbaar zijn. Een aanvullend voordeel van het implementeren van deze screening van reizigers is de mogelijkheid om de import van carbapenemaseproducerende Enterobacteriaceae (CPE) te monitoren.

Transmissie binnen huishoudens van tijdens de reis opgelopen ESBL-E is waarschijnlijk te laag om tot endemiciteit in de gemeenschap te leiden (dit proefschrift)

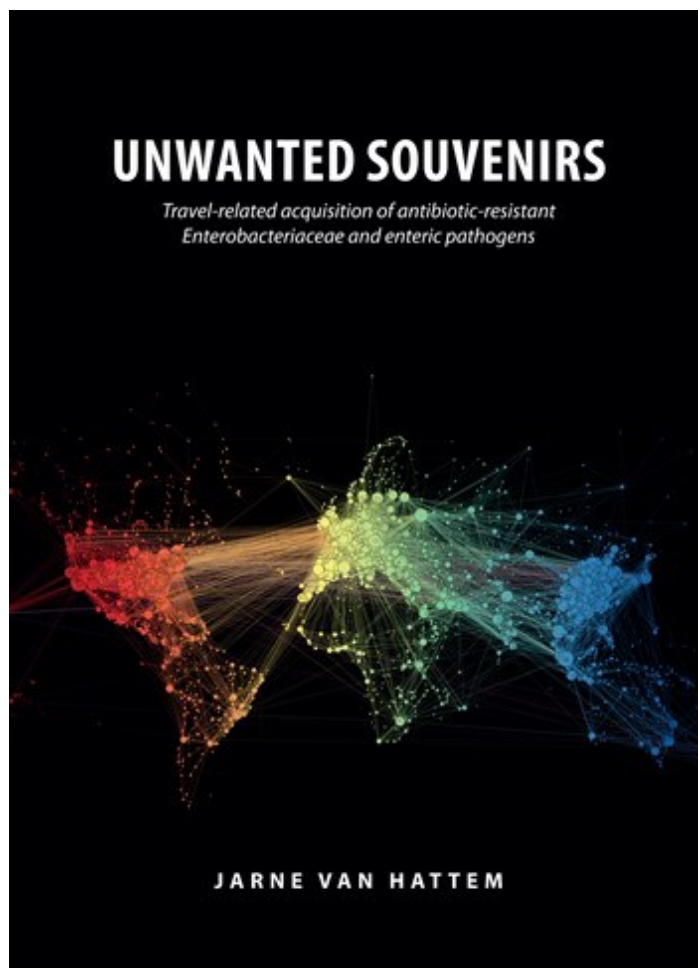
Transmissie binnen huishoudens werd geschat met een wiskundig Markov-model. Langdurig dragerschap verhoogt de kans op overdracht aan anderen. Als we de transmissiesnelheid van 0,0013 per dag vermenigvuldigen met de gemiddelde duur van dragerschap (100 dagen) en het gemiddelde aantal leden van het huishouden (1,54), wordt het basisreproductienummer - het

aantal secundaire kolonisaties gevolgd door één acquisitie - R_0 0,2. Hoewel dit niet in ons cohort is bestudeerd, is het waarschijnlijk dat transmissiesnelheden tussen huishoudens (dat wil zeggen van het ene huishouden naar het andere) lager zijn dan binnen huishoudens. Daarom is het niet waarschijnlijk dat de import van ESBL-E door reizigers alléén tot endemiciteit zal leiden. Marc Bonten heeft hierover, naar aanleiding van een presentatie van onze data, al eens een interessante blog geschreven die je hier kunt teruglezen: <https://reflectionsipc.com/2016/10/17/no-more-fear-of-flying/>.

Desalniettemin draagt reizen wel bij aan de achtergrondprevalentie van ESBL-E in Nederland. Op elk moment dat je meet, zal een deel van de ESBL-dragers die je vindt net terug zijn van een reis of de ESBL-E via een reizende huisgenoot hebben opgelopen.

In de toekomst kan de import van carbapenemasegenen door reizigers een probleem worden (dit proefschrift)

Onderzoek onder Franse reizigers toonde al aan dat reizigers naar India CPE kunnen oplopen.⁴ In



ons onderzoek liepen ook reizigers naar andere landen in Azië, waaronder Myanmar en Indonesië en Turkije/Griekenland een CPE op. Ascelijn Reuland en collega's beschreven de acquisitie van een OXA-48-producerende *E. coli* bij een reiziger naar Egypte.⁵ Je hoeft dus niet per se ver te reizen om een carbapenemaseproducerer op te lopen. Dat er import is vanuit populaire vakantiebestemmingen zoals Turkije en Egypte lijkt onvermijdelijk. Wellicht is de ESBL van vandaag de carbapenemase van morgen...

Conclusie

Reizigers kun je zien als biologisch transportmiddelen ESBL-E en andere resistente bacteriën in hun darmen opnemen, verwerken en vervolgens transporteren en afleveren in het thuisland. Ondanks dat de verspreiding door reizigers niet tot endemiciteit leidt, draagt reizen wel bij aan de achtergrondprevalentie van ESBL-E in Nederland. Het isoleren en screenen van reizigers die kort na de reis worden opgenomen in ziekenhuizen en het aanpassen van de empirische therapie lijken gerechtvaardigd. Over de precieze invulling hiervan is het laatste woord nog niet gezegd...

Graag draag ik hierbij het stokje over aan prof. dr. Michèle van Vugt, recentelijk benoemd tot hoogleraar 'Internal Medicine, in particular community centered control of tropical infections' aan de Faculteit der Geneeskunde van de Universiteit van Amsterdam (AMC-UvA).

Referenties

1. Arcilla MS, van Hattem JM, Haverkate MR, et al. Import and spread of extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae by international travellers (COMBAT study): a prospective, multicentre cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2017;17:78-85.

2. Steffen R, Hill DR, DuPont HL. Traveler's diarrhea: a clinical review. *JAMA.* 2015;313:71-80.
3. Rottier WC, van Werkhoven CH, Bamberg YRP, et al. Development of diagnostic prediction tools for bacteraemia caused by 3rd generation cephalosporin-resistant Enterobacteriaceae in suspected bacterial infections: a nested case-control study. *Clin Microbiol Infect.* 2018. Mar 23. pii: S1198-743X(18)30233-7. doi: 10.1016/j.cmi.2018.03.023. [Epub ahead of print]
4. Ruppe E, Armand-Lefevre L, Estellat C, et al. Acquisition of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae by healthy travellers to India, France, February 2012 to March 2013. *Euro Surveill.* 2014;19(14).
5. Reuland EA, Sonder GJ, Stolte I, et al. Travel to Asia and traveller's diarrhoea with antibiotic treatment are independent risk factors for acquiring ciprofloxacin-resistant and extended spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae-a prospective cohort study. *Clin Microbiol Infect.* 2016;22:731 e1-7.