

Abstracts Najaarsvergadering 2019 NVMM en NVII

21 november 2019

Microbioom

W.J. Wiersinga

Division of Infectious Diseases, Dept. of Internal Medicine, Center for Experimental Molecular Medicine, Academic Medical Center, University of Amsterdam

Het microbioom kan beschouwd worden als een extern orgaan dat vele fysiologische functies vervult in het metabolisme, de ontwikkeling van het immuunsysteem en de afweer tegen pathogenen. Het volwassen microbioom bestaat uit 10^{13} tot 10^{14} micro-organismen. De darmflora speelt mogelijk een rol bij de pathogenese van een scala aan ziektebeelden, zoals inflammatoire darmziekten, obesitas, diabetes mellitus en atopische aandoeningen. Een kanttekening hierbij is dat tot dusver voornamelijk associatiestudies uitgevoerd zijn, zonder bewijs van causaliteit. Een eenvoudige antibioticumkuur kan snel leiden tot grote verstoringen van de darmflora. Herstel van het microbioom kan maanden duren, en de nieuwe samenstelling van bacteriën kan aanzienlijk verschillen van de uitgangssituatie. Dit kan een gebruikt worden als extra argument voor het belang van antibiotic stewardship-programma's. Dit toenemende inzicht heeft geleid tot de identificatie van nieuwe therapeutische strategieën, die op dit moment in klinische studies getest worden. Hoewel nog moet blijken wat deze kennis voor de individuele patiënt betekent, zijn verschillende interventies denkbaar, zoals suppletie van voedingsbestanddelen, prebiotica, probiotica en fecustransplantatie. Tijdens deze voordracht zal een introductie in het veld van het microbioom gegeven worden.

Effect van microbioommodulerende therapieën op verschillende ziektebeelden

L. Terveer

Afdeling Medische Microbiologie, LUMC, Leiden

Verscheidene microbioommodulerende

therapieën passeren de revue. Van de prebiotica, probiotica en de synbiotica, naar goed gedefinieerde en gekarakteriseerde bacteriële mixen en de zeer succesvolle Feces Microbiota Transplantatie. Aan de hand van microbioom data van verschillende ziektebeelden (recidiverende *Clostridium difficile*, colitis ulcerosa, niet-alcoholische leververvetting en de ziekte van Parkinson) wordt meer duidelijk over het daadwerkelijke werkingsmechanisme van deze microbioommodulerende therapieën.

Het resistoom

W. van Schaik

Institute of Microbiology and Infection, University of Birmingham, Birmingham, Verenigd Koninkrijk

Het menselijk lichaam is gekoloniseerd door vele biljoenen micro-organismen, die collectief het humane microbioom worden genoemd. In de menselijke darm kunnen honderden verschillende bacteriële soorten worden gevonden waarvan de meeste positief bijdragen aan de menselijke gezondheid, onder andere door de productie van vitamines en de afbraak van complexe moleculen in ons voedsel. De darmen bevatten echter ook opportunistische pathogenen, zoals *Enterococcus faecium* en *Escherichia coli*. Deze bacteriën kunnen infecties veroorzaken in patiënten met een verzwakt immuunsysteem en zijn in toenemende mate resistent tegen antibiotica. Opportunistische pathogenen zijn echter niet de enige bacteriën in de darm die resistentie genen bij zich dragen want ook commensalen bevatten resistentie genen. Het totaal van antibioticumresistentiegenen in de darm wordt ook wel het resistoom genoemd.

Met behulp van moderne DNA-sequentietechnologieën bestuderen wij de samenstelling van het darmmicrobioom en het resistoom tijdens ziekenhuisopname en intensieve antibiotische therapie, waarbij we opvallende verschillen en overeenkomsten vaststelden tussen

patiënten in een Nederlandse en een Britse intensieve-careafdeling. Ook hebben we bestudeerd in hoeverre rioolwater van ziekenhuizen en huishoudens bijdraagt aan de verspreiding van antibioticumresistentie in het milieu. Tot slot presenteer ik recente data waarin we nieuwe technologieën gebruiken om de verspreiding van antibioticumresistentiegenen in het darmmicrobioom te bestuderen.

Longitudinal analysis of the gut microbiome reveals dynamic changes in relation to medications and phenotypes

Jingyuan Fu^{1,2,*}, Lianmin Chen^{1,2}, Sanzhima Garmayeva¹, Alexander Kurilshikov¹, Ranko Gacesa³, Arnau Vich Vila^{1,3}, Rinse Weersma³, Cisca Wijmenga^{1,*}, Alexandra Zhernakova^{1,*}

¹University of Groningen, University Medical Center Groningen, Department of Genetics, Groningen, the Netherlands

²University of Groningen, University Medical Center Groningen, Department of Pediatrics, Groningen, the Netherlands

³University of Groningen, University Medical Center Groningen, Gastroenterology and Hepatology, Groningen, the Netherlands. *These authors co-directed the study

Interaction between the human genome and gut microbiome is vital to human health. While the human genome is set at birth, the gut microbiome can undergo dynamic changes over the course of an individual's life. However, we still know little about temporal shifts in the human gut microbiome, nor about the causes and consequences of temporal shifts.

We performed a longitudinal analysis on the gut microbiome of 341 participants in the Dutch population-based cohort Lifelines-DEEP, each individual having metagenomics and deep phenotypic data at two time points (~ 5 years apart). Significant temporal changes in the gut microbiome were detected at the levels of microbial composition, function and antibiotic resistance. Abundance difference was observed for 40% of taxonomies, 60% of functional pathways and 40% of antibiotic resistance genes. Furthermore, genetic stability analysis at strain level has revealed several species are under high evolution rate,

including gastrointestinal disease associated *Ruminococcus torques*. Notable, temporal changes were associated to individual phenotypic variation and lifestyle factors. For instance, the genetic variation in *Coprococcus* sp ART55/1 strains was higher in individuals with larger changes in BMI, while *Streptococcus thermophilus* and *Bifidobacterium longum* showed higher mutation rates in proton pump inhibitor and non-steroidal anti-inflammatory users, as compared to non-users.

Our data show that the gut microbiome sees dynamic changes not only in microbial composition and functional profiles but also in microbial genetic variation and antibiotic resistance. Our findings yield novel insights into the gut microbiome's impact on the development of complex diseases and traits over time.

Individuele variatie in de effecten van antibiotica op darmmicrobiotasamenstelling

F.H.J. Schuren, T.J. van den Broek, R.C. Montijn
Microbiologie & Systeembioologie TNO Zeist

De rol die het humane microbiom speelt bij gezondheid en ziekte wordt steeds beter wetenschappelijk onderbouwd. Zowel de samenstelling als de (functionele) activiteit van het microbiom blijken een belangrijke rol te spelen, maar ook heel veel individuele variatie te vertonen. De effecten van antibioticumblootstelling op microbioomsamenstelling krijgt hierbij ook steeds meer aandacht. Binnen TNO is een platform ontwikkeld, i-screen, waarmee we darmmicrobiomen op een medium throughput wijze kunnen kweken en blootstellen aan fysiologisch relevante experimentele condities. We hebben in dit platform vijf individuele microbiotamonsters van gezonde volwassenen en 3 monsters van ouderen blootgesteld aan hoge en lage doses van 4 verschillende antibiotica: amoxicilline, clindamycine, ciprofloxacine en doxycycline. De effecten van deze eenmalige blootstellingen op de microbiotasamenstelling zijn daarna met DNA-gebaseerde methoden in kaart gebracht en nader geanalyseerd. We zien daarbij voor elk getest antibioticum andere effecten op microbiotasamenstelling, waarbij in sommige gevallen het verschil tussen volwassenen en ouderen een belangrijke rol speelt, maar in een andere gevallen de dosering de

belangrijkste rol speelt. Verder zijn er grote verschillen tussen individuele monsters in de effecten van specifieke blootstellingen, waarbij sommige personen een sterke verschuiving laten zien in microbioomsamenstelling en -diversiteit, terwijl andere personen op eenzelfde blootstelling niet tot nauwelijks reageren. De consequenties van deze resultaten en hoe deze op termijn mogelijk gebruikt kunnen worden voor meer gerichte behandeling van patiënten zal nader worden toege-licht.

Pharmacokinetic-pharmacodynamic target attainment of ciprofloxacin in adult patients on general wards with adequate and impaired renal function

Suzanne L. de Vroom¹, Reinier M. van Hest², Frederike V. van Daalen¹, Sacha D. Kuij³, Ron A.A. Mathôt², Suzanne E. Geerlings¹, Nynke G.L. Jager²

¹Department of Internal Medicine, Division of Infectious Diseases, Amsterdam Infection and Immunity (AI&I)

²Department of Hospital Pharmacy, Division of Clinical Pharmacology

³Department of Medical Microbiology, All Amsterdam UMC, University of Amsterdam, Amsterdam, the Netherlands

There are no prospective data on pharmacokinetic-pharmacodynamic (PK-PD) target attainment after the guideline-recommended dose reduction of the antibiotic ciprofloxacin in patients with impaired renal function (eGFR < 30 ml/min/1,73m²). This study aims to investigate PK-PD target attainment of the ratio of the area under the concentration-time curve over the minimum inhibitory concentration (AUC/MIC) ≥ 125 in patients with adequate and impaired renal function receiving regular and reduced doses of ciprofloxacin.

In this prospective observational cohort study adult patients on general wards of a Dutch university hospital were included when treated with ciprofloxacin. Three blood samples per patient were prospectively obtained for ciprofloxacin concentration measurement in the first 48 hours of treatment, complemented with samples from waste material. AUC calculation was performed using a population PK model developed by non-linear mixed effects modelling.

A total of 40 patients were included, of which 8 patients with impaired renal function, all treated with a guideline-recommended reduced dose of ciprofloxacin. Using the clinical breakpoint MIC of most isolated bacteria (0.25 mg/L), the AUC₀₋₂₄/MIC ≥ 125 was attained in 38% of patients with adequate renal function receiving a regular dose and in 13% of patients with impaired renal function receiving a reduced dose. Median drug exposure in the first 24-hours of treatment (AUC₀₋₂₄) for patients with impaired renal function receiving a reduced dose was 17.9 mg/L*h, which was statistically significantly lower than the median AUC₀₋₂₄ for patients with adequate renal function receiving a regular dose (29.4 mg/L*h, $p < 0.01$).

AUC₀₋₂₄/MIC ≥ 125 is not attained in the majority of adult patients on general wards for clinically relevant bacteria with MIC values at or just below the clinical breakpoint.

Data zijn eerder vermeld op 29th ECCMID in Amsterdam en op de FIGON Dutch Medicines Days 2019 in Leiden.

Surgery versus medicine in inappropriate use of intravenous and urinary catheters: a prospective observational study

B.J. Laan¹, M.C. Vos², J.M. Maaskant³, M.I. van BergeHengouwen⁴, S.E. Geerlings¹

¹Internal Medicine, Infectious Diseases, Amsterdam UMC, University of Amsterdam, Amsterdam

²Medical Microbiology and Infectious Diseases, Erasmus University Medical Centre, Rotterdam

³Clinical Epidemiology, Biostatistics and Bioinformatics, Amsterdam UMC, University of Amsterdam

⁴Surgery, Amsterdam UMC, University of Amsterdam

Inappropriate use of catheters is common and associated with adverse patient outcomes, such as healthcare-associated infections. We previously conducted a successful project, entitled the RICAT-study, to reduce inappropriate use of intravenous and urinary catheters in medical wards. The objective was to evaluate catheter use in surgical wards to compare this with medical wards. If there was room for improvement, we would plan to start our interventions.

Inappropriate use of peripheral intravenous

catheters (PIVCs) and urinary catheters was assessed in surgical wards of two university hospitals. We observed patients every other week for seven months. Inappropriate use of catheters was compared with non-surgical wards of the RICAT-study.

We screened 633 patients for inclusion, of whom 409 (64.6%) were enrolled. Inappropriate use occurred in 36 (8.5%) of 425 PIVCs in 373 surgical patients, compared to 400 (22.9%) of 1747 PIVCs in 1665 medical patients. This represents a difference of 14.4% (95% CI 11.1-17.8; $p < 0.001$). Inappropriate use of urinary catheters occurred in 14 (10.4%) of 134 surgical patients, compared to 105 (32.4%) of 324 medical patients, a difference of 22.0% (95% CI 14.7-29.2; $p < 0.001$). Adjusted multivariate analyses confirmed that medical wards were independently associated with inappropriate catheter use; odds ratio of 3.50 (95% CI 2.15-5.69) for PIVCs and 2.75 (1.36-5.55) for urinary catheters.

Inappropriate use of catheters is more common in medical wards compared to surgical wards. Prevention strategies should only focus on sites with high prevalence of inappropriate use.

Associatie van het gebruik van maagzuurremmers met darmkolonisatie met multiresistente micro-organismen

Roel P.J. Willems¹, Karin van Dijk¹, Johannes C.F. Ket², Christina M.J.E. Vandenbroucke-Grauls¹

¹Afdeling Medische Microbiologie en Infectiepreventie, Amsterdam UMC

²Medische Bibliotheek, Vrije Universiteit Amsterdam

Achtergrond: Maagzuurremmers worden wereldwijd veelvuldig voorgeschreven. Van maagzuurremmers is bekend dat ze de zuursecretie verminderen en de samenstelling van het microbioom van de darm verstoren.

Doel: Onderzoeken van de relatie tussen het gebruik van maagzuurremmers en het risico op darmkolonisatie met BRMO's.

Opzet: Systematisch literatuuronderzoek en meta-analyse van observationeel onderzoek (case-control, cohort en cross-sectioneel onderzoek) en gerandomiseerde, gecontroleerde onderzoeken (RCTs).

Methode: Wij doorzochten PubMed, Embase, Web of Science en het Cochrane Register naar

artikelen gepubliceerd vóór 8 juli 2019, waarin het risico op BRMO-kolonisatie bij gebruik van maagzuurremmers werd onderzocht. Artikelen werden steeds door twee auteurs onafhankelijk van elkaar geselecteerd voor inclusie; onderzoeksgegevens werden door dezelfde auteurs onafhankelijk geëxtraheerd. Het risico op bias werd beoordeeld met behulp van de Newcastle-Ottawa schaal. Gepoolde oddsratio's werden geschat met 'random-effect' meta-analyse. Heterogeniteit werd onderzocht met subgroepanalyses. De PRISMA en MOOSE richtlijnen werden gevolgd en het protocol werd vooraf geregistreerd in de PROSPERO-database (CRD42018092541).

Resultaten: In totaal werden 26 observationele studies (29.382 patiënten, 11.439 [39%] patiënten gebruikten maagzuurremmers) geïncludeerd; er werden geen RCT's gevonden. Het gebruik van maagzuurremmers was geassocieerd met een bijna tweevoudig risico op darmkolonisatie met BRMO's (ESBL, carbapenemase en/of AmpC producerende *Enterobacteriales* en vancomycineresistente enterokokken) (OR: 1.96; 95% CI, 1.60-2.39). Resultaten werden bevestigd door sensitiviteitsanalyse van de onderzoeken die hadden gecorrigeerd voor confounding (OR, 1.74; 95% CI, 1.40-2.16). De mate van heterogeniteit was significant (72%).

Conclusie: Het gebruik van maagzuurremmers leidt tot een verhoogd risico op darmkolonisatie met BRMO's. Stewardship gericht op maagzuurremmers kan mogelijk bijdragen aan preventie van BMRO-kolonisatie.

De-implementation strategy to reduce inappropriate use of intravenous and urinary catheters (RICAT): a multicentre prospective interrupted time series study

B.J.Laan¹, I.J.B.Spijkerman², J.M.Maaskant³, M.J.Borgert⁴, M.H.Godfried⁴, B.C.Pasmooij⁴, B.C.Opmeer⁵, M.C.Vos⁶, S.E. Geerlings¹

¹Internal Medicine, Infectious Diseases, Amsterdam UMC, University of Amsterdam, Amsterdam

²Medical Microbiology, Amsterdam UMC, University of Amsterdam

³Clinical Epidemiology, Biostatistics and Bioinformatics, Amsterdam UMC, University of Amsterdam

⁴Internal Medicine, Amsterdam UMC, University of

Amsterdam

⁵Clinical Research Unit, Amsterdam UMC, University of Amsterdam

⁶Medical Microbiology and Infectious Diseases, Erasmus University Medical Centre, Rotterdam

Catheter-associated bloodstream- and urinary tract infections are frequently encountered healthcare-associated infections. Our project aimed to reduce inappropriate use of intravenous and urinary catheters to prevent catheter-associated infections.

In this multicentre, interrupted time series study, a de-implementation strategy with multifaceted interventions was carried out in medical wards in seven hospitals in the Netherlands. Data were collected every other week during baseline (seven months) and intervention periods (seven months). The primary outcome was the percentage of inappropriate use of peripheral intravenous catheters (PIVCs) and urinary catheters on the days of data collection. Indications for catheter use were based on international guidelines.

Between September 1, 2016 and April 1, 2018, we screened 6157 patients for inclusion, of whom 5696 (92.5%) were enrolled. Inappropriate use of PIVCs occurred in 366 (22.0%) of 1665 patients in the baseline period, and 275 (14.4%) of 1912 patients in the intervention period. Primary analyses showed a relative reduction of 35% ($p < 0.0001$). Time series analyses showed an absolute reduction of 6.7% (95% CI 2.47 to 10.82, $p = 0.011$), with no significant time trends of inappropriate use of PIVCs in both periods. Inappropriate use of urinary catheters occurred in 104 (32.4%) of 324 patients in the baseline period, and 96 (24.1%) of 398 patients in the intervention period. Primary analyses showed a relative reduction of 26% ($p = 0.013$). Time series analyses showed no significant reduction or time trends of inappropriate use of urinary catheters. Our de-implementation strategy reduces inappropriate use of peripheral intravenous catheters in medical non-ICU patients.

Surgery versus medicine in inappropriate use of intravenous and urinary catheters: a prospective observational study

B.J.Laan¹, M.C.Vos², J.M.Maaskant³, M.I. van BergeHengouwen⁴, S.E. Geerlings¹

¹Internal Medicine, Infectious Diseases, Amsterdam UMC, University of Amsterdam, Amsterdam

²Medical Microbiology and Infectious Diseases, Erasmus University Medical Centre, Rotterdam

³Clinical Epidemiology, Biostatistics and Bioinformatics, Amsterdam UMC, University of Amsterdam

⁴Surgery, Amsterdam UMC, University of Amsterdam

Inappropriate use of catheters is common and associated with adverse patient outcomes, such as healthcare-associated infections. We previously conducted a successful project, entitled the RICAT-study, to reduce inappropriate use of intravenous and urinary catheters in medical wards. The objective was to evaluate catheter use in surgical wards to compare this with medical wards. If there was room for improvement, we would plan to start our interventions.

Inappropriate use of peripheral intravenous catheters (PIVCs) and urinary catheters was assessed in surgical wards of two university hospitals. We observed patients every other week for seven months. Inappropriate use of catheters was compared with non-surgical wards of the RICAT-study.

We screened 633 patients for inclusion, of whom 409 (64.6%) were enrolled. Inappropriate use occurred in 36 (8.5%) of 425 PIVCs in 373 surgical patients, compared to 400 (22.9%) of 1747 PIVCs in 1665 medical patients. This represents a difference of 14.4% (95% CI 11.1-17.8; $p < 0.001$). Inappropriate use of urinary catheters occurred in 14 (10.4%) of 134 surgical patients, compared to 105 (32.4%) of 324 medical patients, a difference of 22.0% (95% CI 14.7-29.2; $p < 0.001$). Adjusted multivariate analyses confirmed that medical wards were independently associated with inappropriate catheter use; odds ratio of 3.50 (95% CI 2.15-5.69) for PIVCs and 2.75 (1.36-5.55) for urinary catheters.

Inappropriate use of catheters is more common in medical wards compared to surgical wards. Prevention strategies should only focus on sites with high prevalence of inappropriate use.

Contact tracing for vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* (VRE): data supporting the Dutch policy of quintuple screening

Linda J. Wammes¹, Juliëtte A. Severin, Lonneke G.M. Bode, Margreet C. Vos, Nelianne J. Verkaik

Dept of Medical Microbiology & Infectious Diseases, Erasmus MC, Rotterdam, the Netherlands

¹*Current affiliation: Dept of Medical Microbiology, Leiden University Medical Center, Leiden, the Netherlands*

Detection of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* (VRE) transmission is hampered by low sensitivity of rectal swab cultures. Therefore, the Dutch guideline recommends screening three to five rectal swabs. We studied the number of cultures needed to detect VRE carriage in contact patients during hospital outbreaks.

In a tertiary care setting, we analyzed data from nine outbreaks from 2010 until 2018. We identified 61 VRE-positive contact patients with one to five consecutive culture samples. The time between first positive culture of the presumed index patient and that of their contacts was determined, as a proxy for time needed for colonization.

For 49 of 61 contact patients (80%), three or more consecutive rectal swabs were obtained. The majority of contacts (n = 39, 64%) was positive in the first culture. If only the first three rectal swabs were taken into account, 54 (89%) of VRE-positive contacts were identified. However, seven patients (11%) were found VRE-positive in the fourth or fifth culture. Moreover, time between positive culture of index and its contact was slightly shorter in contacts who were first positive in culture one to three versus those first positive in fourth or fifth culture (median (IQR) 9.0 (7-14) vs 10.5 (9.3-14.8), respectively).

To detect $\geq 95\%$ of positive contacts of VRE-positive patients, five rectal swabs were needed. The observed time between positive culture of index and contacts suggests that colonization may take several days. These findings are useful for determining the optimal VRE contact screening approach to prevent transmission in a hospital setting.

Epidemioloog, data scientist, data-analist, ...

Wat is de rol van een data-expert in het medisch microbiologisch laboratorium?

M.S. Berends¹, S.M. Euser², E.E.A. Hassing¹, E.H.L.C.M. Hazenberg³, M. Juurlink⁴, Y.C. Roelofs⁵, M. van Rooijen⁶, D. Souverein², P. Terporten⁷, M. Tinga⁸, A.F. Voor in 't holt⁹, I. van Weerdenburg¹⁰, J.M. Fonville¹¹

¹*Stichting Certe Medische diagnostiek & advies, Groningen*

²*Streeklaboratorium voor de Volksgezondheid Kennemerland, Haarlem*

³*Jeroen Bosch Ziekenhuis, 's-Hertogenbosch*

⁴*Isala, Zwolle*

⁵*Stichting Izore Centrum Infectieziekten Friesland, Leeuwarden*

⁶*IZ/Soa-polikliniek en streeklaboratorium GGD Amsterdam*

⁷*Medische Microbiologie, Maastricht UMC+, Maastricht*

⁸*Kenniskern Infectiepreventie, Amphia Ziekenhuis, Breda*

⁹*Medische Microbiologie en Infectieziekten, Erasmus MC, Rotterdam*

¹⁰*Medische Microbiologie, Radboud UMC, Nijmegen*

¹¹*Stichting PAMM, Veldhoven*

In medisch-microbiologische laboratoria in Nederland is in toenemende mate een vraag naar inhoudelijke data-analyse. Deze wordt uitgevoerd door de 'data-expert', een overkoepelende term voor functies als epidemioloog, data scientist en data-analist.

We beschrijven de impact van data-gedreven medische microbiologie met recente voorbeelden van data-experts in verschillende medische microbiologie laboratoria in Nederland. Zo werd door het automatiseren van een deel van de testuitslagen de capaciteit van een SOA-polikliniek beter benut, en nam de doorlooptijd af van 66 naar 45 uur. Microbiële epidemiologische analyses hebben geleid tot aangepaste lokale empirische therapiekeuze bij sepsis. In het kader van antibiotic stewardship werd berekend dat in 11% van de gevallen is gestart met reservemiddelen zonder overleg met de arts-microbioloog, in 54% van de gevallen onterecht. Het in kaart brengen en terugkoppelen van de compliance aan

bloedkweekprotocollen leidde tot een daling van 44% naar 8% enkelvoudige bloedkweken. Inzet van data-analyse en gevalideerde selectie reduceerde de tijd nodig voor registratie van postoperatieve wondinfecties, waardoor slechts 6% van de operaties nog door een medewerker beoordeeld hoeft te worden.

De data-expert maakt het mogelijk om nieuwe laboratoriumprocessen te evalueren, antibioticumresistentie te monitoren, therapiekeuze te ondersteunen, spiegelinformatie terug te koppelen, kwaliteit te waarborgen, en faciliteert surveillance en infectiepreventie. Randvoorwaardelijk hieraan is het beschikken over kwalitatief goede data en een organisatie met een juist ingerichte structuur. Indien hieraan is voldaan, kan de data-expert als integraal onderdeel van de medische microbiologie een grote bijdrage leveren aan verbeterde kwaliteit van zorg, lagere kosten en klantenbinding.