

# Ongewenste souvenirs - reisgerelateerde acquisitie van antibioticaresistente Enterobacteriaceae en darmpathogenen

Unwanted souvenirs - travel-related acquisition of antibiotic-resistant Enterobacteriaceae and enteric pathogens

Dr. J.M. van Hattem

Dit proefschrift is eerder besproken in het *Nederlands Tijdschrift voor Medische Microbiologie*.

## SAMENVATTING

Op 25 april 2018 promoveerde Jarne van Hattem aan de Universiteit van Amsterdam op het proefschrift getiteld: 'Unwanted souvenirs - travel-related acquisition of antibiotic-resistant Enterobacteriaceae and enteric pathogens'. Het onderzoek werd verricht onder leiding van promotoren prof. dr. M.D. de Jong (arts-microbioloog, Amsterdam UMC, locatie AMC,

Amsterdam) en prof. dr. H.A. Verbrugh (arts-microbioloog, Erasmus MC, Rotterdam) en copromotoren dr. J. Penders (associate professor, Maastricht University) en prof. dr. C. Schultsz (arts microbioloog, Amsterdam UMC, locatie AMC, Amsterdam). In dit artikel worden de belangrijkste bevindingen besproken.

(TIJDSCHR INFECT 2018;13(6):209-11)

## INLEIDING

De prevalentie van antibioticaresistente bacteriën neemt wereldwijd toe en ook Nederland ontspringt de dans niet. Het dragerschap van antibioticaresistente isolaten beperkt zich niet meer tot mensen die contact hebben gehad met de gezondheidszorg, maar komt steeds meer voor bij gezonde personen. Een groot deel van de resistentiegenen bij Enterobacteriaceae, een familie van gramnegatieve staven, ligt op mobiele genetische elementen, met name op plasmiden. Deze plasmiden kunnen relatief makkelijk worden overgedragen tussen bacteriën, waardoor ze snel kunnen worden verspreid. 'Extended-spectrum'  $\beta$ -lactamase-producerende Enterobacteriaceae (ESBL-E) en carbapenemase-producerende Enterobacteriaceae (CPE) zijn klinisch belangrijk, omdat zij steeds meer voorkomen en ongevoelig zijn voor de meeste  $\beta$ -lactam-antibiotica.



arts-microbioloog in opleiding, afdeling Medische Microbiologie, Amsterdam UMC, locatie AMC, Amsterdam

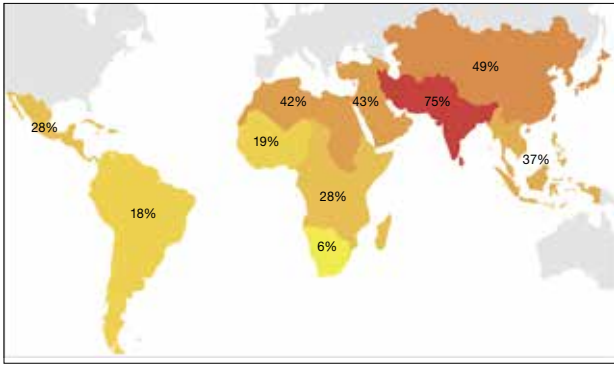
Correspondentie graag richten aan: dr. J.M. van Hattem, arts-microbioloog in opleiding, afdeling Medische Microbiologie, Amsterdam UMC, locatie AMC, Postbus 22660, 1100 DD, Amsterdam, e-mailadres: j.m.vanhattem@amc.uva.nl

Belangenconflict: geen gemeld.

Financiële ondersteuning: het onderzoek is gefinancierd door de Nederlandse organisatie voor gezondheidsonderzoek en zorginnovatie (ZonMw, grant number 205200003).

**Trefwoorden:** acquisitie, carbapenemase, ESBL, *mcr-1*, reizen.

**Keywords:** acquisition, carbapenemase, ESBL, *mcr-1*, travel.



**FIGUUR 1.** Percentage reizigers per subregio (volgens VN-indeling) dat een ‘extended-spectrum’  $\beta$ -lactamase-producerende Enterobacteriaceae verwierf.

Onderzocht werd of reizigers ESBL-E opliepen tijdens een reis, hoe lang ze die vervolgens bij zich droegen en of ze die konden overdragen binnen huishoudens. De belangrijkste bevindingen van deze zogeheten COMBAT-studie (‘carriage of multiresistant bacteria after travel’) zijn gepubliceerd in *the Lancet Infectious Diseases* en in Nederlandse bewerking in dit tijdschrift.<sup>1,2</sup> Verder wordt hier het oplopen van CPE beschreven. Tevens werd na de ontdekking van het plasmidegedegemedieerde colistineresistentiegen *mcr-1* onderzocht of dit gen voorkwam in de ESBL-isolaten die onze reizigers hadden opgelopen.

**METHODEN**

Voor het onderzoek werden 2.001 reizigers geïncludeerd, samen met 215 van hun niet-reizende huisgenoten. Van alle deelnemers werd een wattenstok met ontlasting gescreend op ESBL-E en CPE. Dit werd gedaan direct voor en na een reis, en 1, 3, 6 en 12 maanden na terugkomst. Bij elk afnememoment vulden de deelnemers een vragenlijst in.

**BESPREKING**

**ACQUISITIE VAN ESBL-E**

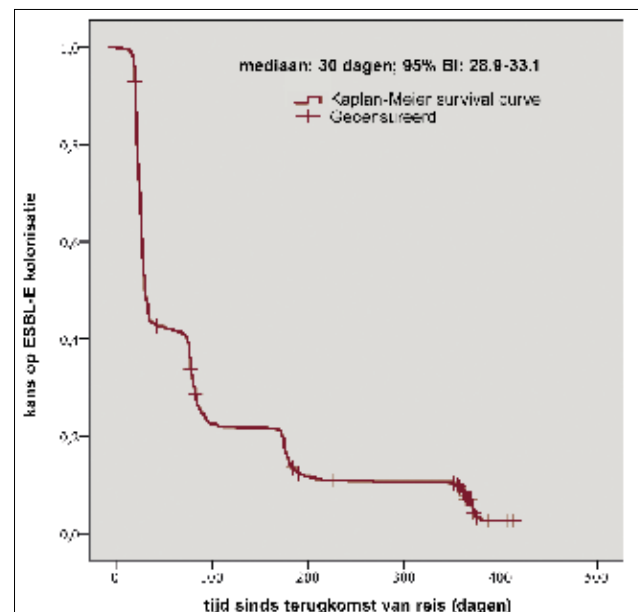
Voorafgaand aan hun reis was 6,1% van de reizigers al drager van een ESBL-E. Van alle reizigers die negatief waren voor de reis, liep 34,3% een ESBL-E op. Reizigers naar Azië liepen het vaakst een ESBL-E op, met name reizigers naar Zuid-Azië (acquisitie 75,1%; India 88,6%). Acquisitie verschilde enorm per land en subregio. Van de 116 reizigers naar Zuidelijk-Afrika liep bijvoorbeeld slechts 6,3% een ESBL-E op (zie *Figuur 1*).

Met behulp van multivariabele logistische regressieanalyse werden de voorspellers voor het oplopen van ESBL-E onderzocht. De belangrijkste voorspellers waren: reisbestemming, het gebruik van antibiotica tijdens de reis, reizigersdiarree (met name diarree die aanhield na terugkomst) en een reeds bestaande chronische darmaandoening. Potentiële bescher-

mende maatregelen zoals handhygiëne en bepaalde diëten waren niet significant geassocieerd met minder acquisitie. De mediane duur van kolonisatie na reizen was 30 dagen. Meer dan 10% van de reizigers bleef gekoloniseerd na 12 maanden (zie *Figuur 2*). Bij 13 van de 168 (7,7%) huisgenoten van reizigers met ESBL-E-acquisitie werd tijdens de follow-up een stam met hetzelfde ESBL-gen als bij de reiziger gevonden. Dit is sterk verdacht voor transmissie binnen het huishouden. De kans om ESBL-E door te geven aan een ander lid van het huishouden, zoals bepaald door wiskundige modellering, was 12% (95%-betrouwbaarheidsinterval [BI] 5% tot 18%), hoewel deze transmissiesnelheden waarschijnlijk niet hoog genoeg zijn om ertoe te leiden dat ESBL-E endemisch wordt. Vanwege het zeer hoge aantal internationale reizen draagt het verwerven van ESBL-E door reizigers niettemin bij aan ten minste een deel van de achtergrondprevalentie van ESBL-E in Nederland. Met behulp van data van het Centraal Bureau voor de Statistiek, dat het geschatte aantal reizen van Nederlanders naar verschillende subregio’s publiceert, en het acquisitierisico per subregio, werd berekend dat 4,6 procent (95%-BI 3,0% tot 7,1%) van de hele Nederlandse bevolking jaarlijks een ESBL meebrengt na een buitenlandse reis. Dit zijn ruim 780.000 mensen!

**ACQUISITIE VAN CPE**

Het Indiase subcontinent is een belangrijk reservoir van CPE. Onderzoek onder Franse reizigers toonde al aan dat reizigers naar India CPE kunnen oplopen.<sup>3</sup> In het onderzoek voor dit proefschrift liepen vijf van de reizigers (die gereisd



**FIGUUR 2.** Kaplan-Meier-curve van de tijd tot dekolonisatie van ESBL-E bij reizigers. ESBL-E=‘extended-spectrum’  $\beta$ -lactamase-producerende Enterobacteriaceae

## AANWIJZINGEN VOOR DE PRAKTIJK

- 1 Overweeg bij reizigers die kort na terugkeer uit ‘hoog risico’-landen worden opgenomen:**
  - a. Een aanpassing van de empirische therapie in geval van een ernstige infectie.
  - b. Isolatiemaatregelen te nemen en te screenen op dragerschap van ESBL-E en CPE.
- 2 Het vermijden van risicofactoren tijdens het reizen kan de kans op het verwerven van resistente bacteriën minimaliseren. Adviezen voor de reis kunnen zich richten op:**
  - a. Het voorkomen van reizigersdiarree, bijvoorbeeld door geen rauwe groenten of voedsel van straatverkopers te eten.
  - b. Het beperken van antibioticagebruik tijdens de reis.
- 3 Bovenstaande maatregelen zullen het risico van acquisitie van ESBL-E en/of CPE verminderen, maar niet volledig wegnemen.**

hadden naar andere landen in Azië, waaronder Myanmar, Indonesië en Turkije/Griekenland) een CPE op.<sup>4</sup> Een van deze reizigers droeg hetzelfde OXA-244-producerende *Escherichia coli*-isolaat tot 6 maanden na de reis bij zich. Tevens werd 3 maanden na hun reis een genetisch niet te onderscheiden OXA-244 CPE-stam aangetroffen bij een meereizende echtgenoot, wat wijst op klonale transmissie binnen een huishouden. Ascelijn Reuland en collega's beschreven de acquisitie van een OXA-48-producerende *E. coli* bij een reiziger naar Egypte.<sup>5</sup> Het is dus niet nodig om ver te reizen om een CPE op te lopen. Import vanuit populaire vakantiebestemmingen zoals Turkije en Egypte lijkt onvermijdelijk.

### ACQUISITIE VAN MCR-1

Na de ontdekking van het plasmidegedieerde colistinresistentiegen *mcr-1* in 2015, werd de verzameling isolaten gescreend op resistentie tegen colistine en de aanwezigheid van het *mcr-1*-gen. Dit werd gedetecteerd in *E. coli*-isolaten van 6 reizigers. Deze reizigers hadden reizen gemaakt naar 3 verschillende continenten.<sup>6</sup> Deze bevinding impliceert dat bacteriën met dit gen zich over ten minste 3 continenten verspreid hebben; iets wat nog niet bekend was ten tijde van het onderzoek voor dit proefschrift.

Vervolgens werd de populatiestructuur van *E. coli*-stammen en plasmiden met het *mcr-1*-gen bepaald van de 6 hierboven genoemde isolaten, met behulp van ‘whole-genome’-sequenties en MLST-profielen uit openbare databases.<sup>7</sup> Hieruit bleek dat het *mcr-1*-gen zich heeft verspreid via plasmiden. Het erfelijke materiaal met dit resistentiegen is dus steeds

van bacterie tot bacterie overgedragen en daardoor wereldwijd verspreid. Dit staat in contrast met klonale verspreiding, waarbij een specifieke, genetisch verwante bacterie (een kloon) zich verspreidt.

### 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. Arcilla MS, Van Hattem JM, Haverkate MR, et al. Import en verspreiding van ‘extended’-spectrum bètalactamase-producerende Enterobacteriaceae door internationale reizigers (COMBAT-studie): een prospectieve, multicenter cohort-studie. *Tijdschr Infect* 2017;12:156-66.
3. Ruppé E, Armand-Lefèvre 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:pii:20768.
4. Van Hattem JM, Arcilla MS, Bootsma MC, et al. Prolonged carriage and potential onward transmission of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Dutch travelers. *Future Microbiol* 2016;11:857-64.
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.
6. Arcilla MS, Van Hattem JM, Matamoros S, et al. Dissemination of the *mcr-1* colistin resistance gene. *Lancet Infect Dis* 2016;16:147-9.
7. Matamoros S, Van Hattem JM, Arcilla MS, et al. Global phylogenetic analysis of *Escherichia coli* and plasmids carrying the *mcr-1* gene indicates bacterial diversity but plasmid restriction. *Sci Rep* 2017;7:15364.

ONTVANGEN 3 JULI 2018, GEACCEPTEERD 21 AUGUSTUS 2018.