

Prevalence and resistance of the commensal flora in non-hospitalized patients

Citation for published version (APA):

den Heijer, C. D. J. (2013). Prevalence and resistance of the commensal flora in non-hospitalized patients. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Datawyse / Universitaire Pers Maastricht. <https://doi.org/10.26481/dis.20130424ch>

Document status and date:

Published: 01/01/2013

DOI:

[10.26481/dis.20130424ch](https://doi.org/10.26481/dis.20130424ch)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

SAMENVATTING

De commensale flora wordt gezien als het belangrijkste reservoir voor antibioticaresistentie. De grote aantallen bacteriën die blootgesteld worden aan alle antibiotica die een patiënt binnenkrijgt in zijn/haar leven, zorgen ervoor dat commensale bacteriën veel meer mogelijkheden hebben om resistentie te verwerven dan pathogene, die alleen aanwezig zijn tijdens een infectie. Hierdoor is antibioticaresistentie vaak eerst aanwezig in commensale bacteriën, voordat de resistentie zich verspreidt naar hun pathogene tegenhangers.

Om die reden is inzicht in de antibioticaresistentie van dit reservoir belangrijk voor een tijdige start van acties gericht tegen veranderende trends in resistentiepatronen en het beheersen van de antibioticaresistentie.

In **hoofdstuk 1** wordt een literatuuroverzicht gegeven met betrekking tot de begrippen commensale flora en antibioticaresistentie, waarbij speciaal aandacht is voor de bacteriën *Staphylococcus aureus* en *Escherichia coli*. Tevens wordt ingegaan op de verschillende manieren om antibioticaresistentie beheersbaar te houden.

Tot nu toe heeft het meeste onderzoek naar antibioticaresistentie zich gericht op het ziekenhuis, terwijl meer dan 80% van de antibiotica worden voorgeschreven in de eerstelijns gezondheidszorg. De consequenties van dit hoge antibioticagebruik op de mate van antibioticaresistentie in deze setting, dienen bepaald te worden in regelmatige surveillance studies. Daarom is de APRES (*'The appropriateness of prescribing antibiotics in primary health care in Europe with respect to antibiotic resistance'*) studie opgezet, waarvan het studieprotocol staat beschreven in **hoofdstuk 2**. Hierin wordt de relatie onderzocht tussen de antibioticaresistentie van commensale flora in de neus (*Staphylococcus aureus* en *Streptococcus pneumoniae*) en het antibioticagebruik van huisartspatiënten in negen Europese landen. Per deelnemend land kan op deze manier worden vastgesteld of het voorschrijven van antibiotica congruent is met de antibioticaresistentie in de samenleving. Op basis van deze resultaten kunnen land-specifieke aanbevelingen worden gedaan met betrekking tot het voorschrijven van de geteste antibiotica. Naderhand kunnen deze aanbevelingen worden vertaald naar nationale richtlijnen voor de huisartspraktijk.

In de APRES studie zijn uiteindelijk meer dan 32.000 neuswatten afgenomen, waarbij een prevalentie van 21,6% werd gevonden voor *S. aureus* dragerschap. Er bleek een substantiële variatie per land te bestaan, zelfs na correctie voor leeftijd, geslacht en huisarts, met een twee keer zo hoge *S. aureus* prevalentie in de Zweedse populatie, in vergelijking met de Hongaarse (29,4% versus 12,1%) (**hoofdstuk 3**).

In het algemeen was de antibioticaresistentie onder de geïsoleerde *S. aureus* stammen laag, met uitzondering van de macrolide-resistentie in Frankrijk en België (>15%) en resistentie tegen penicilline in alle landen: van 64,9% (Oostenrijk) tot 87,1% (Spanje).

Wanneer de prevalentie van meticilline-resistente *S. aureus* (MRSA) werd berekend op basis van het totaal aantal geïsoleerde *S. aureus* stammen, was deze prevalentie maximaal 2,1% (in België). Tevens werd een hoge mate van genotypische heterogeniteit gezien, met 53 unieke *spa* types onder de 91 geïsoleerde MRSA stammen binnen APRES. Deze genotypische heterogeniteit, samen met de relatief lage resistentie, impliceert dat de meeste *S. aureus* resistentiegenen zich (op dit moment) niet eenvoudig kunnen verspreiden in de samenleving. Echter, om deze lage resistentie te handhaven in de extramurale setting, is continue surveillance en vertaling van deze surveillance data naar klinische richtlijnen van zeer groot belang.

Een ander belangrijk resistentiereservoir is de faecale flora, bestaand uit $\sim 10^{14}$ microbiële cellen. Bacteriën die een urineweginfectie veroorzaken (de uropathogenen) hebben hun oorsprong meestal in de tractus gastro-intestinalis en bereiken de urinewegen door het coloniseren van de urethra. Urineweginfecties (UWIs) zijn één van de meest voorkomende bacteriële infecties in de huisartspraktijk, voornamelijk bij vrouwen, met een jaarlijkse incidentie van 70 per 1000 Nederlandse vrouwen.

De standaard therapie voor deze aandoening is het empirisch voorschrijven van antibiotica. Samen met de hoge UWI incidentie resulteert dit in een hoog risico op het ontstaan van antibioticaresistentie onder uropathogenen. Desalniettemin konden wij geen verschillen in antibioticaresistentie aantonen over een periode van 5 jaar bij ongeselecteerde uropathogene *E. coli* stammen, verzameld uit de urinemonsters van Nederlandse vrouwelijke huisartspatiënten met de verdenking op een ongecompliceerde UWI (**hoofdstuk 4**). Toch was wel een tienvoudige toename in de prevalentie van *extended-spectrum beta-lactamases* (ESBLs) zichtbaar onder de geïsoleerde *E. coli*: 0,1% (2004) versus 1,0% (2009).

Surveillance data zijn voornamelijk bruikbaar indien de resultaten hiervan vertaald worden naar klinische richtlijnen en als klinici handelen conform deze richtlijnen. Voor ongecompliceerde UWIs zagen we dat de veranderingen in het voorschrijven van antibiotica consistent waren met de Nederlandse huisartsstandaarden. Deze richtlijnen blijken derhalve succesvol te zijn geïmplementeerd in de dagelijkse praktijk.

Veel UWI richtlijnen zijn gebaseerd op studies waarbij alleen vrouwelijke patiënten geïncludeerd zijn, vanwege de hogere UWI incidentie bij vrouwen dan bij mannen. In **hoofdstuk 5** laten we zien dat de antibioticagevoeligheid van uropathogene *E. coli* consistent lager is voor mannen dan voor vrouwen. De verschillen waren echter voor geen van de geteste antibiotica statistisch significant. Wel werden er significante verschillen aangetoond tussen mannen en vrouwen voor wat betreft de bacteriën die een UWI veroorzaakten. *E. coli* werd minder vaak bij mannen dan bij vrouwen aangetroffen

als veroorzaker (51% versus 72%). Dit toont aan dat richtlijnen voor UWIs bij mannen bij voorkeur gebaseerd moeten zijn op surveillance studies met de inclusie van alleen mannelijke patiënten.

Door de grotere diversiteit aan uropathogenen, kan empirische therapie voor deze groep niet worden aanbevolen. Indien empirische therapie klinisch noodzakelijk is, bleek een fluorochinolon de optimale therapie voor een UWI bij een Nederlandse, mannelijke huisartspatiënt te zijn, gebaseerd op de hoogste antibioticagevoeligheid onder de geïsoleerde Gram-negatieve uropathogenen. Nitrofurantoïne, het middel van tweede keuze op basis van de antibioticagevoeligheidsresultaten, heeft een slechte penetratie in het prostaatweefsel, terwijl de prostaat vaak betrokken is bij een UWI bij mannen. Het zou daarom raadzaam zijn om klinische studies op te starten naar de effectiviteit van nitrofurantoïne als therapie voor een UWI bij de man.

Naast up-to-date behandelrichtlijnen, is ook een accurate diagnose van een UWI belangrijk voor het beheersen van de antibioticaresistentie. Om deze reden werd een diagnostisch algoritme ontwikkeld, gebaseerd op de voorspellende waarde van diagnostische informatie (klinische informatie en dipstick resultaten) voor een UWI bij een man (**hoofdstuk 6**). Een diagnostisch algoritme met daarin leeftijd boven de 60 jaar en een positieve dipstick test voor nitriet en leucocyten, was het meest accuraat in het voorspellen van een UWI bij een man. Dit algoritme had een sensitiviteit van 75% en een specificiteit van 70%, waarbij het gewenste voorschrijfbeleid op basis van de kweekresultaten als gouden standaard werd gebruikt. Het bleek echter, dat dit diagnostische algoritme niet superieur was ten op zichte van de dagelijkse praktijk, zoals weergegeven door de participerende huisartsen, in termen van sensitiviteit (75% versus 79%, $P=0,30$) en specificiteit (70% versus 63%, $P=0,17$).

Op basis van de diagnostische informatie was het wel mogelijk om een UWI te diagnosticeren, door de hoge mate van waarschijnlijkheid ($\geq 90\%$) dat een UWI aanwezig was bij een positief resultaat, van voornamelijk de nitriet test. Het uitsluiten van een UWI bleek lastiger te zijn, door de relatief hoge waarschijnlijkheid (29%) van een UWI, zelfs wanneer alle voorspellende factoren voor een UWI afwezig waren. Hierdoor is meer onderscheidende diagnostische informatie voor een UWI bij de man nodig, met name voor het uitsluiten van deze aandoening.

Een significante antibioticadruk wordt ook uitgeoefend op de uropathogenen van vrouwen met recidiverende UWIs (rUWIs), omdat de huidige behandelrichtlijnen voor vrouwen die ten minste 3 UWIs binnen 12 maanden hebben doorgemaakt, langdurige antibiotische profylaxe in lage dosis voorschrijven. Om het aantal vrouwen bij wie deze profylactische behandeling geïndiceerd is, te verminderen, werd de voorspellende waarde van een asymptomatische bacteriurie (ASB) onderzocht op het optreden van een symptomatische UWI voor deze patiëntcategorie (**hoofdstuk 7**). Hier laten we zien dat de aanwezigheid van ASB geen voorspeller is voor het ontwikkelen van een UWI bij

vrouwen met rUWIs (hazard ratio=1,07, 95% betrouwbaarheidsinterval: 0,80–1,42). Hierdoor is de aanwezigheid van ASB niet geschikt voor het onderscheiden van vrouwen met rUWI die wel en die niet profiteren van de profylactische behandeling. Wel bleek dat de voorspellende waarde van het antibioticagevoeligheidspatroon van een *E. coli* ASB stam, één maand voorafgaand aan een *E. coli* UWI, $\geq 76\%$ was voor alle geteste antibiotica, behalve in het geval van nitrofurantóïne- en co-amoxiclav-resistentie. Dit betekent dat het *E. coli* ASB gevoeligheidspatroon, één maand voor een *E. coli* UWI, meegenomen kan worden in de keuze voor empirische therapie bij vrouwen met rUWI, wat kan leiden tot een patiënt-specifiekere behandeling.

In **hoofdstuk 8** tonen we aan dat er verschillende determinanten zijn voor de aanwezigheid van antibioticaresistentie bij urine en faecale *E. coli* stammen, afkomstig van vrouwen met rUWI. De leeftijd van de patiënt was het best voorspellend voor faecale *E. coli* resistentie, terwijl het recente gebruik van trimethoprim of cotrimoxazol en het aantal UWIs in het voorafgaande jaar de belangrijkste determinanten waren voor urine *E. coli* resistentie. De gevonden determinanten konden alle verklaard worden door antibioticagebruik. De verschillen tussen urine en faecale *E. coli* resistentie kunnen het gevolg zijn van de specifieke pathogenese van rUWIs, met toenemend bewijs van de aanwezigheid van biofilms in de blaas.