



Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu
*Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport*

**Dragerschap van antibioticaresistente
bacteriën bij dierenartsen en
dierenartsassistenten**

De AREND studie

RIVM-briefrapport 2021-0029
A. Meijs et al.



Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu
*Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport*

Dragerschap van antibioticaresistente bacteriën bij dierenartsen en dierenartsassistenten

De AREND studie

RIVM-briefrapport 2021-0029
A. Meijs et al.

Colofon

© RIVM 2021

Delen uit deze publicatie mogen worden overgenomen op voorwaarde van bronvermelding: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), de titel van de publicatie en het jaar van uitgave.

DOI 10.21945/RIVM-2021-0029

A. Meijs (auteur), RIVM
E. Gijsbers (auteur), RIVM
P. Hengeveld (auteur), RIVM
C. Dierikx (auteur), RIVM
S. De Greeff (auteur), RIVM
E. van Duijkeren (auteur), RIVM

Contact:
Anouk Meijs
Z&O
Anouk.Meijs@rivm.nl

Dit onderzoek werd verricht in opdracht van het ministerie van VWS, in het kader van onderzoek naar antibioticaresistentie

Dit is een uitgave van:
**Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu**
Postbus 1 | 3720 BA Bilthoven
Nederland
www.rivm.nl

Publiekssamenvatting

Dragerschap van antibioticaresistente bacteriën bij dierenartsen en dierenartsassistenten

De AREND-studie

Bepaalde type bacteriën zijn resistent tegen antibiotica, zoals ESBL-producerende bacteriën. ESBL's komen vaker voor bij dierenartsen en assistenten van dierenartsen dan bij mensen die niet met dieren werken. Het is aannemelijk dat dierenartsen en hun assistenten deze bacteriën bij zich dragen door het contact met dieren tijdens hun werk.

Dit blijkt uit onderzoek van het RIVM. Veel deelnemers uit deze zorgsector hadden contact met verschillende soorten dieren, zowel huisdieren als vee. Van hen had 69 procent alleen contact met huisdieren. Het is daardoor niet mogelijk om aan te wijzen welk specifiek dier de bron van de resistente bacterie was.

Het RIVM heeft onderzocht of drie soorten (antibioticaresistente) bacteriën in de ontlasting van de dierenartsen en dierenartsassistenten zaten. Dat waren ESBL-producerende bacteriën, bacteriën die resistent zijn tegen het 'laatste redmiddel' antibioticum colistine, en *Clostridioides difficile* (*C. diff*). Voor deze drie bacteriën zijn er namelijk aanwijzingen dat contact met dieren een kans geeft om ermee besmet te raken. Er deden 482 mensen mee aan het onderzoek.

Colistineresistente bacteriën en *C. diff* kwamen even vaak voor bij dierenartsen en hun assistenten als bij de Nederlandse bevolking. Er zijn daarom geen aanwijzingen dat zij door hun werk een grotere kans hebben om deze twee soort bacteriën bij zich te dragen.

Antibioticaresistente bacteriën kunnen in de darmen zitten van gezonde personen of dieren zonder dat zij daar last van hebben. Maar ze kunnen ook infecties veroorzaken. Infecties door deze bacteriën zijn moeilijker te behandelen met antibiotica. De bacteriën worden onder andere via de ontlasting van dieren verspreid. Een goede hygiëne is dan ook belangrijk om besmetting te voorkomen.

Kernwoorden: ESBL, colistine, *Clostridioides difficile*, antibioticaresistentie, dierenartsen

Synopsis

Carriage of antibiotic resistant bacteria in veterinarians and veterinarian assistants

The AREND study

Certain types of bacteria are resistant against antibiotics, such as ESBL-producing bacteria. ESBLs are more common in veterinarians and veterinary assistants than in people who do not work with animals. It is likely that veterinarians and their assistants carry these bacteria through contact with animals during their work.

Many participants from this healthcare sector had contact with different types of animals, both pets and livestock. Of them, 69 percent had contact with pets only. It is therefore not possible to identify which specific animal species was the source of the resistant bacteria. This can be concluded from research by RIVM.

RIVM has investigated the occurrence of three types of (antibiotic resistant) bacteria in the stool of veterinarians and veterinary assistants. These were ESBL-producing bacteria, bacteria resistant to the 'last resort' antibiotic colistin, and *Clostridioides difficile* (C. diff). For these three bacteria, there are indications that contact with animals increases the risk of exposure. A total of 482 veterinary healthcare workers participated.

Colistin resistant bacteria and C. diff were equally common in veterinarians and their assistants on the one hand and the Dutch population on the other. Therefore, no indications were found that their work increases the risk of carrying these bacteria.

Antibiotic resistant bacteria can be present in the intestines of healthy persons and animals without any consequences. But they can also cause infections. Infections with these bacteria are more difficult to treat with antibiotics. The bacteria can be spread via the stool of animals, so proper hygiene is therefore important to prevent exposure.

Keywords: ESBL, colistin, *Clostridioides difficile*, antibiotic resistance, veterinarians

Inhoudsopgave

Samenvatting — 9

1 Achtergrond — 11

2 Materialen en methoden — 13

- 2.1 Labmethoden — 13
- 2.2 Statistische analyses — 13
- 2.3 AREND longitudinaal — 14

3 Resultaten — 15

- 3.1 ESBL-producerende *E.coli/K.pneumoniae* — 16
 - 3.1.1 AREND longitudinaal ESBL-E/K — 17
- 3.2 Colistineresistente *E. coli/K. pneumoniae* — 19
 - 3.2.1 AREND longitudinaal ColR-E/K — 20
- 3.3 *Clostridioides difficile* — 20

4 Discussie — 23

- 4.1 ESBL-producerende *E.coli/K.pneumoniae* — 23
- 4.2 Colistineresistente *E.coli/K.pneumoniae* — 24
- 4.3 *Clostridioides difficile* — 25
- 4.4 Conclusies — 25

5 Dankwoord — 27

6 Literatuurlijst — 29

Bijlage 1 Resultaten vergelijking veterinaire zorgmedewerkers met algemene bevolking — 31

Samenvatting

Mensen kunnen op verschillende manieren besmet raken met antibioticaresistente bacteriën. Deze bacteriën kunnen zich bevinden in de darm van gezonde personen of dieren, dit wordt dragerschap genoemd, maar ze kunnen ook infecties veroorzaken. Potentiële bronnen buiten de gezondheidszorg zijn contact met dieren, de omgeving en voedsel. Er is al veel onderzoek verricht naar de blootstelling aan antibioticaresistente bacteriën via voedsel en er wordt nog onderzoek uitgevoerd naar blootstelling via de omgeving. Ook blijkt uit verschillende onderzoeken dat transmissie plaats vindt via direct contact met besmette landbouwhuisdieren, onder andere pluimvee en varkens. Over de transmissie via contact met gezelschapsdieren en landbouwhuisdieren anders dan kippen en varkens is echter veel minder bekend. Om meer inzicht te krijgen in dragerschap van antibioticaresistente bacteriën als het gevolg van blootstelling aan gezelschapsdieren en landbouwhuisdieren is in het voorjaar van 2018 de AREND-studie gestart (AntibioticaREsistentie in Nederlandse Dierenarts(assistent)en). In deze studie is de prevalentie van dragerschap met verschillende soorten bacteriën onderzocht, namelijk de ESBL-producerende *Escherichia coli* en *Klebsiella pneumoniae* (ESBL-E/K), colistineresistente *Escherichia coli* en *Klebsiella pneumoniae* (ColR-E/K) en *Clostridioides difficile* (*C.diff*), onder personen die werken in de diergeneeskundige zorg in Nederland.

Deelnemers aan het onderzoek stuurden een ontlastingsmonster op en vulden een online vragenlijst in over onder andere hun werk, diercontacten, gezondheid en reisgedrag. De ontlastingsmonsters werden in het laboratorium onderzocht op de aanwezigheid van ESBL-E/K, ColR-E/K en *C. diff*. Deelnemers die positief testten op ESBL-E/K en/of ColR-E/K en hun gezinsleden werden uitgenodigd om nogmaals een ontlastingsmonster in te sturen en een korte vragenlijst in te vullen ongeveer 6 maanden later.

In totaal hebben 482 deelnemers zowel een ontlastingsmonster als een vragenlijst ingestuurd. Deelnemers waren werkzaam als dierenarts (46,9%), paraveterinair (45,6%) of dierenartsassistent (7,5%). Meer dan 85% van de deelnemers had werk gerelateerd contact met honden en/of katten, de meerderheid (68,9%) had uitsluitend frequent contact met gezelschapsdieren en niet met landbouwhuisdieren. De aanwezigheid van ESBL-E/K werd aangetoond in 47 veterinaire zorgmedewerkers (prevalentie 9,8%; 95% BI 7,4-12,7), wat significant hoger is dan in de algemene Nederlandse bevolking (prevalentie 4,5%). *bla*_{CTX-M-15} was het meest voorkomende ESBL gen (52,1%) en *E. coli* ST131 (n=9) het meest gevonden sequentietype. De multivariate logistische regressieanalyse toonde het hebben van de ziekte van Crohn (OR 7,6), maag- en/of darmklachten in de afgelopen 4 weken (OR 2,1) en gereisd hebben naar Afrika, Azië en Latijns-Amerika in de afgelopen 6 maanden (OR 4,4), aan als potentiële risicofactoren. Zestien van 33 (48,5%) ESBL-E/K positieve deelnemers testten na 6 maanden nogmaals positief. In 14 (87,5%) gevallen werd hetzelfde ESBL-gen en *E. coli* sequentietype gevonden. Vier van de 32 deelnemende huisgenoten droegen een ESBL-E/K bij zich, dit waren

allen partners van veterinaire zorgmedewerkers die ESBL-E/K positief waren ten tijde van het eerste meetmoment. In 3 van de 4 personen was er sprake van dezelfde combinatie ESBL-gen en *E. coli* sequentietype als de veterinaire zorgmedewerker.

De prevalentie van ColR-E/K dragerschap was 8,1% (39/482; 95% BI 4,0-7,5), waarbij er bij één isolaat een *mcr-1* gen is aangetroffen. De prevalentie in de AREND studie is niet significant afwijkend van de prevalentie in een controle groep van 661 deelnemers van de PIENTER3 populatie studie (prevalentie 5,4%). Het gebruik van hetzelfde mes voor zowel het snijden van vlees als ander voedsel (zonder tussentijds afwassen) (OR 3,2) was een significante risicofactor voor ColR-E/K dragerschap. Een licht verhoogd risico werd waargenomen voor het gebruik van antibiotica in de laatste 3 maanden (OR 2,2; p-waarde = 0,06). Het grote merendeel (86,7%; 26/30) van de deelnemers die ColR-E/K bij zich droegen in de AREND-studie testte negatief 6 maanden later.

Voor *C.diff* dragerschap werd een prevalentie van 2,3% gevonden (11/482; 95% BI 1,3-4,0). Dit was niet significant verschillend van de prevalentie in de Nederlandse bevolking (1,2%). Het aantal positieve isolaten gevonden in de AREND studie was te laag om conclusies te trekken over het verschil in voorkomen van specifieke ribotypes. Verschillende hygiëne gerelateerde factoren waren geassocieerd met *C.diff* dragerschap in univariate regressie analyse. Andere risicofactoren waren het hebben van brandend maagzuur/reflux (OR 4,2) en het gebruik van medicatie voor depressie (OR 10,0).

Voor ESBL-E/K dragerschap werd een significant hogere prevalentie gevonden dan in de algemene bevolking. Uit aanvullende analyses is gebleken dat de verhoogde prevalentie onder veterinaire zorgmedewerkers niet veroorzaakt werd doordat andere bekende risicofactoren zoals antibioticagebruik en reizen naar landen met hoge ESBL-E/K prevalentie vaker door hen werden geregistreerd. Het is daardoor aannemelijk dat blootstelling aan dieren en/of hun uitwerpselen in de diergeneeskundige zorg de verhoogde prevalentie verklaart, ondanks dat er geen specifiek werk gerelateerde risicofactoren zijn gevonden.

De prevalentie van ColR-E/K dragerschap onder veterinaire zorgmedewerkers verschilde niet significant van de prevalentie in de algemene bevolking. Contact met dieren lijkt op dit moment geen belangrijke risicofactor voor dragerschap van deze bacteriën in de Nederlandse bevolking. Wel werd een prevalentie gevonden die hoger was dan verwacht, ondanks dat het percentage personen wat drager is van een ColR-E/K als gevolg van een *mcr*-gen erg laag was. Surveillance van *mcr*-gemedieerde resistentie bij mensen, maar ook bij dieren en in vleesproducten is belangrijk, om trends in het vóórkomen en verschuivingen in de soorten *mcr*-genen te monitoren en om risicofactoren voor dragerschap in kaart te brengen.

Ook de prevalentie van *C. diff* dragerschap verschilde niet significant ten opzichte van de algemene bevolking. Er werden daarmee geen aanwijzingen gevonden dat werken in de diergeneeskundige zorg het risico op *C. diff* dragerschap verhoogt.

1 Achtergrond

Waar antibioticaresistente bacteriën vroeger voornamelijk geassocieerd werden met de gezondheidszorg, worden ze nu ook steeds vaker gevonden in de algemene bevolking. Personen in de algemene bevolking worden blootgesteld aan resistente bacteriën via contact met andere mensen, dieren, voedsel en de omgeving. Wanneer deze bacteriën zich bevinden in het lichaam van gezonde personen, bijvoorbeeld in de darmen, wordt gesproken van dragerschap.

Over dragerschap van Extended Spectrum Beta-Lactamase (ESBL) - producerende bacteriën, dat zijn bacteriën die resistent zijn tegen belangrijke antibiotica zoals penicillines en cefalosporines, is al veel bekend. De prevalentie van ESBL- dragerschap onder de Nederlandse bevolking is ongeveer 4.5% (van den Bunt et al. 2019). Voor de algemene bevolking wordt mens-op-mens transmissie als belangrijkste transmissie route gezien (Mughini-Gras et al. 2019). Daarnaast zijn er subgroepen waarbij andere transmissieroutes, zoals direct contact met dieren ook een belangrijke rol kunnen spelen. Dit type resistentie wordt namelijk ook gevonden in landbouwhuisdieren en gezelschapsdieren (MARAN 2020, Dierikx et al. 2013, Hordijk et al. 2013). Direct contact met besmette dieren kan leiden tot een verhoogd risico op dragerschap. In eerder onderzoek werden inderdaad soortgelijke ESBL genen gevonden in varkens- en kippenboeren en hun dieren, wat duidt op transmissie tussen deze groepen (Dohmen et al. 2015, Huijbers et al. 2014). Transmissie van ESBL-producerende bacteriën via contact met gezelschapsdieren en landbouwhuisdieren anders dan kippen en varken lijkt minder vaak voor te komen (van den Bunt et al. 2020, Hordijk et al. 2019).

Bacteriën resistent voor het antibioticum colistine (ook bekend als Polymyxine E) zijn recent in toenemende mate in de aandacht komen te staan, door de ontdekking van een nieuw resistentie mechanisme, het mobiele colistine resistentie gen, *mcr-1*, in 2015 (Liu et al. 2016). Waar eerder werd gedacht dat colistine resistentie (ColR) alleen werd veroorzaakt door mutaties op het chromosoom van de bacterie, blijkt dit nieuwe resistentie gen te liggen op een plasmide, een mobiel stukje DNA dat los ligt in de bacterie. Hierdoor kunnen de tot nu toe 10 ontdekte *mcr*-genen, gemakkelijk overgedragen worden van de ene bacterie naar de andere. In mensen wordt colistine vanwege de gerapporteerde toxiciteit weinig gebruikt voor de behandeling van infecties, behalve als laatste redmiddel voor de behandeling van infecties met multiresistente bacteriën, in het bijzonder van carbapenemase-producerende bacteriën. Daarnaast wordt colistine oraal gebruikt bij patiënten op IC en hematologie afdelingen voor selectieve darm decontaminatie (SDD) of selectieve orofaryngeale decontaminatie (SOD). Er zijn geen publicaties over de prevalentie van ColR in de algemene populatie, maar in een recente studie bij patiënten in zes Parijse ziekenhuizen werd een prevalentie van intestinaal dragerschap van 12,5% gevonden (Bourrel et al. 2019). Colistine wordt ook gebruikt in dieren. In China worden *mcr*-genen vaker aangetoond in dieren dan in mensen, en wordt colistine veelvuldig gebruikt in landbouwhuisdieren,

daarom wordt daar aangenomen dat de richting van de transmissie met name van dieren naar mens is (Liu et al. 2016).

Clostridioides difficile (*C. diff*) is een bacterie die de darm van zowel mensen als dieren kan koloniseren. Bij mensen kan dit leiden tot darmwandontstekingen door de productie van toxines. *C. diff* werd traditioneel gezien als ziekenhuisbacterie, maar wordt in toenemende mate in de open bevolking aangetoond. In 2014/15 werd een prevalentie van 1,2% voor *C. diff* dragerschap gevonden bij personen woonachtig in de buurt van veehouderijen (Zomer et al. 2017). Vooral ribotype 078 is in toenemende mate verantwoordelijk voor het ontstaan van infecties in de algemene bevolking (Goorhuis et al. 2008, Zomer et al. 2017). Dit is een ribotype dat veel voorkomt bij varkens en rundvee, dieren die frequent positief bevonden worden voor *C. diff* (Weese 2020). Ook in andere diersoorten, zoals paarden, honden en katten, wordt regelmatig *C. diff* gevonden (Koene et al. 2012). Er wordt daarom gesuggereerd dat gezelschapsdieren en landbouwhuisdieren een potentiële bron zijn voor *C. diff* kolonisatie bij de mens, of dat er ten minste sprake is van een gezamenlijke bron (Rabold et al. 2018).

Door hun intensieve contact met (zieke) dieren en het gebruik van antibiotica in de dierenartspraktijk kan er bij veterinaire zorgmedewerkers (waaronder dierenartsen, paraveterinair en dierenartsassistenten) sprake zijn van een verhoogd risico op dragerschap van resistente bacteriën en bacteriën zoals *C. diff*. In de AREND-studie (AntibioticaREsistentie in Nederlandse Dierenarts(assistent)en) wordt dit verder onderzocht.

De doelen van het onderzoek zijn:

1. het vaststellen van de prevalentie van dragerschap van ESBL-producerende *E. coli*/*K. pneumoniae*, colistineresistente *E. coli*/*K. pneumoniae* en *Clostridioides difficile* onder personen die werken in de diergeneeskundige zorg in Nederland, en het vergelijken van de gevonden prevalenties met de prevalenties van deze bacteriën in de Nederlandse bevolking
2. het analyseren van mogelijke risicofactoren die de kans op dragerschap van deze bacteriën vergroten bij personen die werken in de diergeneeskundige zorg
3. het typeren van deze bacteriën en hun resistentiegenen.
4. het onderzoeken hoeveel deelnemers na 6 maanden nog steeds of opnieuw drager zijn van ESBL-E/K en/of ColR-E/K

2 Materialen en methoden

Werving van deelnemers vond plaats op de voorjaarsdagen van de KNMvD (Koninklijke Nederlandse Maatschappij voor Dierenartsen, de beroepsvereniging voor dierenartsen) in april 2018. Ook zijn deelnemers geworven middels artikelen in het Tijdschrift voor Diergeneeskunde (KNMvD) en de BedrijfsINFO (nieuwsbrief Vedias, de beroepsvereniging van dierenartsassistenten en paraveterinair). Verder zijn zo'n 350 dierenartspraktijken aangeschreven met informatie over het onderzoek.

Veterinaire zorgmedewerkers die deelnamen aan het onderzoek zijn gevraagd een vragenlijst in te vullen en een ontlastingsmonster op te sturen. De vragenlijst kon alleen online ingevuld worden en had als doel het verzamelen van gegevens over mogelijke risicofactoren, zoals aard van de werkzaamheden, aantal uren diercontact, contact met verschillende diersoorten, gezondheid en medicatiegebruik, algemene hygiëne en vrijetijdsbesteding zoals reizen naar het buitenland.

2.1 Labmethoden

In het laboratorium van het RIVM zijn alle ontvangen ontlastingsmonsters door middel van kweek onderzocht op de aanwezigheid van ESBL-producerende en/of pAmpC-producerende *E. coli*/*K. pneumoniae* (ESBL-E/K), colistineresistente *E. coli*/*K. pneumoniae* (CoLR-E/K) en *Clostridioides difficile* (*C. diff*).

De positieve ESBL-E/K isolaten zijn met behulp van PCR en sequencing verder onderzocht op de aanwezigheid van ESBL resistentiegenen en de multilocus sequence typing (MLST) methode is toegepast om het *E. coli* of *K. pneumoniae* type te bepalen.

Voor de CoLR-E/K positieve isolaten is de mate van gevoeligheid voor het antibioticum colistine bepaald met behulp van de micro bouillon verdunningstest waarbij de 'minimal inhibitory concentration (MIC)' is bepaald (dit is de laagste concentratie van een antibioticum dat zichtbare groei van een micro-organisme verhindert). CoLR-E/K positieve isolaten zijn met behulp van PCR getest op de aanwezigheid van resistentiegenen *mcr1-9*. Zie ook het CPE/colistine rapport (RIVM rapportnummer 2021-0030).

Alle *C. diff* isolaten zijn bij het LUMC verder onderzocht door middel van PCR ribotypering en op aanwezigheid van toxinegenen.

2.2 Statistische analyses

Het vóórkomen van dragerschap van de drie type bacteriën onder de deelnemers is weergegeven als percentage van het totaal aantal deelnemers (prevalentie) met bijbehorend 95% betrouwbaarheidsinterval (BI), welke is berekend met behulp van de Wilson score. Mogelijke risicofactoren die de kans op dragerschap van ESBL-E/K, CoLR-E/K en *C.diff* bij deelnemers vergroten zijn bepaald met behulp van univariate logistische regressie modellen. De resultaten zijn weergegeven als odds ratio's (OR) met 95% BI. Voor ESBL-E/K zijn potentiële risicofactoren (p -waarde $<0,20$ in de univariate modellen) vervolgens gecombineerd in een multivariaat logistisch regressie model.

Een achterwaartse selectie methode is toegepast om factoren te verwijderen, totdat alle factoren in het model statistische significant waren (p-waarde <0,05). Alle analyses zijn uitgevoerd met behulp van SAS V. 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

2.3 AREND longitudinaal

Deelnemers die drager waren van ESBL-E/K en/of ColR-E/K zijn gevraagd nogmaals een ontlastingsmonster in te sturen, ongeveer 6 maanden na het eerste monster. In deze vervolgstudie is onderzocht hoeveel personen na een half jaar nog steeds of opnieuw drager waren en of het ging om hetzelfde type bacterie en resistentie-gen. Ook zijn de gezinsleden (≥ 18 jaar) van de deelnemers uitgenodigd om een ontlastingsmonster in te leveren, om te onderzoeken of er mogelijk transmissie van antibioticaresistente bacteriën plaats heeft gevonden binnen het gezin.

3 Resultaten

Er hebben zich 515 personen aangemeld door middel van het insturen van een toestemmingsverklaring, waarvan er 483 een ontlastingsmonster hebben teruggestuurd in de periode augustus 2018 – maart 2019. Ook zijn er 485 digitale vragenlijsten ingevuld. In totaal hebben 482 deelnemers zowel een ontlastingsmonster als een vragenlijst ingestuurd. Dit is een voldoende grote steekproef om de onderzoeksvragen van deze studie te kunnen beantwoorden. De mediane leeftijd van de deelnemers was 38 jaar (min. 20; max. 70 jaar), 84,9% was vrouw. Deelnemers waren werkzaam als dierenarts (46,9%), paraveterinair (45,6%) of dierenartsassistent (7,5%). Dierenartsassistenten hadden minder uren werk gerelateerd diercontact per week dan de andere twee groepen. Dierenartsen werkten vaker met landbouwhuisdieren en paarden. Ook waren er verschillen tussen de groepen in de frequentie van verschillende werkzaamheden zoals het doen van spreekuur en chirurgische ingrepen. Verschillen tussen de beroepen zijn weergegeven in **tabel 3.1**.

Tabel 3.1 Werk gerelateerde karakteristieken van deelnemende veterinaire zorgmedewerkers.

	Dierenarts ^a n=226	Para-veterinair ^b n=220	Dierenarts- assistent ^c n=36
<i>n (%)</i> , tenzij anders aangegeven	n=226		n=36
Werk gerelateerd diercontact			
Aantal jaar werkzaam ^d	13 (6-22)	10.5 (5-18.5)	13 (8.5-25)
Aantal uren diercontact per week ^d	25 (20-30)	20 (10-28)	14.5 (5-27.5)
<i>Frequent diercontact met^e</i>			
Gezelschapsdieren	189 (83,6)	216 (98,2)	30 (83,3)
Honden	185 (81,9)	214 (97,3)	27 (75,0)
Katten	181 (80,1)	208 (94,6)	28 (77,8)
Konijnen/cavia's/hamsters	154 (68,1)	145 (65,9)	16 (44,4)
Muizen/ratten	21 (9,3)	12 (5,5)	3 (8,3)
Vogels	22 (9,7)	21 (9,6)	3 (8,3)
Landbouwhuisdieren	73 (32,3)	31 (14,1)	6 (16,7)
Rundvee	51 (22,6)	19 (8,6)	5 (13,9)
Varkens	14 (6,2)	3 (1,4)	2 (5,6)
Kippen	22 (9,7)	15 (6,8)	3 (8,3)
Anders gevogelte	3 (1,3)	5 (2,3)	2 (5,6)
Schapen	34 (15,0)	13 (5,9)	4 (11,1)
Geiten	25 (11,1)	10 (4,6)	4 (11,1)
Paarden	42 (18,6)	30 (13,6)	6 (16,7)
Heeft alleen frequent diercontact met gezelschapsdieren	139 (61,5)	168 (76,4)	25 (69,4)
Werkzaamheden			
<i>Gezelschapsdieren</i>			
Spreekuur	177 (78,3)	178 (80,9)	24 (66,7)
Huisbezoek	75 (33,2)	10 (4,6)	0 (0)
Chirurgische ingrepen	152 (67,3)	150 (68,2)	19 (52,8)
Gebitsreiniging/-verzorging	126 (55,8)	139 (63,2)	18 (50,0)

<i>n (%)</i> , tenzij anders aangegeven	Dierenarts ^a n=226	Para-veterinair ^b n=220	Dierenarts- assistent ^c n=36
Werkzaamheden			
Reinigen hokken	84 (37,2)	198 (90,0)	25 (69,4)
Scheren/vachtverzorging	76 (33,6)	123 (55,9)	14 (38,9)
<i>Landbouwhuisdieren</i>			
Bedrijfsbezoek/visite	61 (27,0)	2 (0,9)	0 (0)
Chirurgische ingrepen	41 (18,1)	1 (0,5)	0 (0)
Uitmesten stallen	0 (0)	3 (1,4)	1 (2,8)
<i>Paarden</i>			
Polikliniek	6 (2,7)	2 (0,9)	0 (0)
Huis-/bedrijfsbezoek	33 (14,6)	2 (0,9)	0 (0)
Chirurgische ingrepen	6 (2,7)	1 (0,5)	0 (0)
Gebitsreiniging/-verzorging	7 (3,1)	2 (0,9)	0 (0)
Uitmesten stallen	4 (1,8)	3 (1,4)	0 (0)
Borstelen en vachtverzorging	4 (1,8)	4 (1,8)	0 (0)
Bezoek dierverblijf (laatste 4 weken)	65 (28,8)	6 (2,7)	1 (2,8)
<i>Rundvee</i>			
Vlees (kalveren/koeien etc.)	33 (14,6)	1 (0,5)	0 (0)
Melk	48 (21,2)	3 (1,4)	1 (2,8)
<i>Pluimvee</i>			
Vleeskuikens	5 (2,2)	0 (0)	0 (0)
Leghennen	5 (2,2)	0 (0)	0 (0)
<i>Varkens</i>			
Vermeerderaars	13 (5,8)	0 (0)	1 (2,8)
Vlees	15 (6,6)	0 (0)	0 (0)
<i>Schape</i>			
Schape	36 (15,9)	0 (0)	0 (0)
<i>Geiten</i>			
Geiten	29 (12,8)	0 (0)	0 (0)

^a Inclusief co-assistenten diergeneeskunde

^b Inclusief dierfysiotherapeuten

^c Inclusief diervverzorgers

^d Mediaan (interkwartiel range)

^e Wekelijks of vaker

3.1 ESBL-producerende *E.coli*/*K.pneumoniae*

De prevalentie van ESBL-E/K dragerschap onder veterinaire zorgmedewerkers was 9,8% (47/482; 95% BI 7,4-12,7). Het meest voorkomende ESBL-gen was *bla*_{CTX-M-15}, de verdeling van alle ESBL-genen is weergegeven in **tabel 3.2**. De meest gevonden MLST typen waren ST131 (n=9), ST38 (n=5) en ST69 (n=5). Dit komt overeen met resultaten van eerdere bevolkingsonderzoeken.

Tabel 3.2 ESBL/pAmpC genen van deelnemende veterinaire zorgmedewerkers.

ESBL genen	N (%) ^a
<i>bla</i> _{CTX-M-15}	25 (52,1)
<i>bla</i> _{CTX-M-14}	7 (14,6)
<i>bla</i> _{DHA-1}	4 (8,3)
<i>bla</i> _{CTX-M-27/174} ^b	3 (6,3)
<i>bla</i> _{CTX-M-1}	2 (4,2)
<i>bla</i> _{CTX-M-55}	2 (4,2)
<i>bla</i> _{CTX-M-15} and <i>bla</i> _{CMY-2} ^c	1 (2,1)
<i>bla</i> _{CMY-2}	1 (2,1)
<i>bla</i> _{CTX-M-9}	1 (2,1)
<i>bla</i> _{CTX-M-32}	1 (2,1)
<i>bla</i> _{CTX-M-65}	1 (2,1)

^a Bij één persoon zijn twee verschillende ESBL-genen gevonden (*bla*_{CTX-M-14} en *bla*_{CTX-M-15}) in verschillende *E. coli*'s.

^b Met de gebruikte primers kon geen onderscheid gemaakt worden tussen *bla*_{CTX-M-27} en *bla*_{CTX-M-174}.

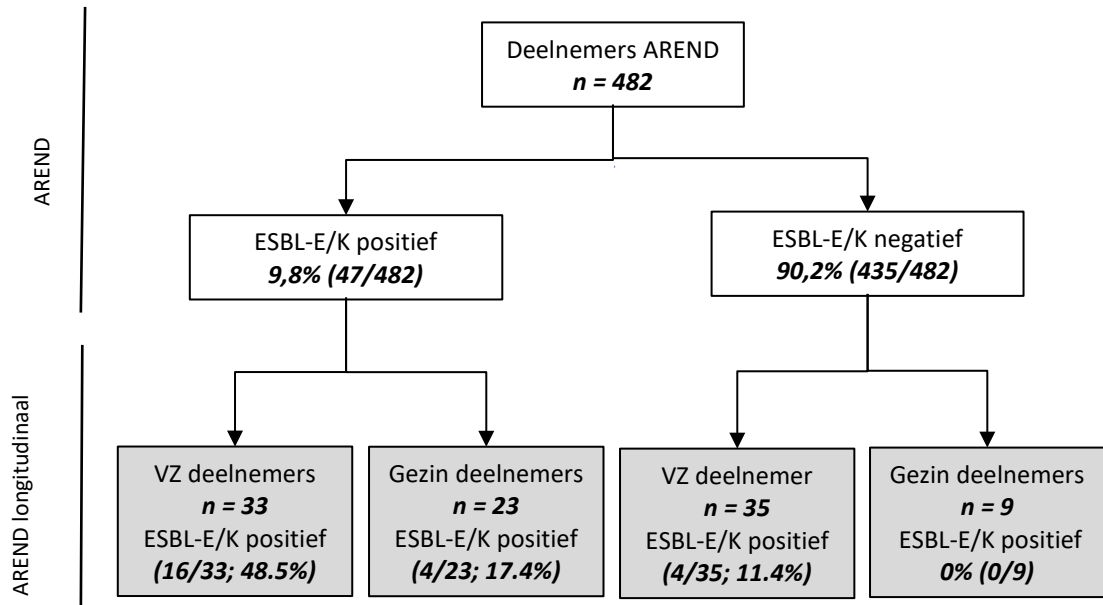
^c Bij één persoon werden twee ESBL genen gevonden in dezelfde *E. coli* (*bla*_{CTX-M-15} en *bla*_{CMY-2}).

Aan de hand van de ingevulde vragenlijsten zijn potentiële risicofactoren voor ESBL-E/K dragerschap bij deelnemers bepaald. Uit de univariate analyses kwamen zeven significante factoren naar voren: 1) zeer hoge urbanisatie graad (≥ 2500 adressen/km²) (OR 2,3; 95%BI 1,0-5,3), 2) het gebruik van ADHD medicatie (OR 6,4; 95% BI 1,0-39,2), 3) het hebben van de ziekte van Crohn (OR 9,6; 95% BI 1,3-70,0), 4) maag- en/of darmklachten in de afgelopen 4 weken (OR 2,3; 95% BI 1,3-4,2), 5) gereisd hebben naar Afrika, Azië en Latijns-Amerika in de afgelopen 6 maanden (OR 4,6; 95% BI 2,2-9,5) en 7) zwemmen in zout water in de afgelopen 6 maanden (OR 2,1; 95% BI 1,1-3,9).

In multivariate analyses bleven het hebben van de ziekte van Crohn (OR 7,6; 95% BI 1,0-56,6), maag- en/of darmklachten in de afgelopen 4 weken (OR 2,1; 95% BI 1,1-4,0) en gereisd hebben naar Afrika, Azië en Latijns-Amerika in de afgelopen 6 maanden (OR 4,4; 95% BI 2,1-9,3), statistisch significant. Hierbij moet echter worden vermeld dat er slechts 4 deelnemers waren met de ziekte van Crohn, waarvan 2 positief testten op ESBL-E/K, waardoor deze risicofactor mogelijk op toeval berust. Het specifieke beroep (dierenarts, paraveterinair of dierenartsassistent) en de diersoort(en) waar de deelnemers mee werkten lijken geen grote invloed te hebben op het risico op dragerschap. Een complicerende factor hierbij is dat de meeste dierenartsen contact hebben met meerdere diersoorten of uitsluitend contact hadden met gezelschapsdieren en er geen controlegroep (mensen zonder contact met dieren) is meegenomen.

3.1.1 AREND longitudinaal ESBL-E/K

Er zijn 89 huishoudens uitgenodigd voor deelname aan AREND longitudinaal. Uiteindelijk hebben 100 personen een ontlastingsmonster ingestuurd in de periode maart-oktober 2019, 68 door deelnemers van de AREND-studie en 32 door hun gezinsleden. Het aantal deelnemers en de ESBL-E/K positieven in de verschillende groepen zijn weergegeven in **figuur 3.1**.



VZ: veterinaire zorgmedewerker.

Figuur 3.1 Flow diagram voor ESBL-E/K dragerschap in veterinaire zorgmedewerkers en hun gezinsleden die deelnamen aan AREND en AREND longitudinaal.

Van de ESBL-E/K dragers uit de AREND studie is 48,5% (16/33) van de deelnemers na ongeveer 6 maanden nog steeds of opnieuw drager van een ESBL-E/K. In 14 van de 16 personen werd hetzelfde ESBL gen in dezelfde *E. coli* gevonden, wat wijst op langdurig dragerschap, zie **tabel 3.3**. Van de niet ESBL-dragers is 11,4% bij de longitudinale meting drager geworden, wat binnen de betrouwbaarheidsgrenzen niet verschilt van de gevonden prevalentie in de eerste ronde (9,8%).

De 32 deelnemende gezinsleden behoorden tot 28 verschillende huishoudens. Van de gezinsleden was 28,1% vrouw en de mediane leeftijd was 38,5 jaar (min. 19; max 76 jaar). Ze waren partner van de veterinaire zorgmedewerker (81,3%) of een familielid (18,8%) en 93,8% gebruikte dezelfde keuken en badkamers als de veterinaire zorgmedewerker. Vier van de 23 gezinsleden van ESBL-E/K positieve deelnemers in de AREND studie testten positief voor ESBL-E/K. Zie **tabel 3.4** voor een overzicht van de gevonden ESBL-genen en *E. coli* types. Geen van de gezinsleden van initieel ESBL-E/K negatieve AREND deelnemers, droegen een ESBL-E/K bij zich.

Tabel 3.3. ESBL/pAmpC gen types en *E. coli* types van veterinaire zorgmedewerkers die ESBL-E/K positief waren op beide meetmomenten (T0 en T1).

Nr.	T0		T1	
	ESBL/pAmpC	ST	ESBL/pAmpC	ST
1	<i>bla</i> _{CTX-M-15}	1193	<i>bla</i> _{CTX-M-15}	1193
2	<i>bla</i> _{CTX-M-15}	new ^a	<i>bla</i> _{CTX-M-15}	new ^a
3	<i>bla</i> _{CTX-M-15}	131	<i>bla</i> _{CTX-M-15}	131
4	<i>bla</i> _{DHA-1}	10	<i>bla</i> _{DHA-1}	10
5	<i>bla</i> _{CTX-M-15}	131	<i>bla</i> _{CTX-M-15}	131
6	<i>bla</i> _{CTX-M-1}	349	<i>bla</i> _{CTX-M-1}	349
7	<i>bla</i> _{CTX-M-1}	69	<i>bla</i> _{CTX-M-1}	69
8	<i>bla</i> _{CTX-M-15}	656	<i>bla</i> _{CTX-M-55}	167
9	<i>bla</i> _{CTX-M-14}	38	<i>bla</i> _{CTX-M-14}	38
10	<i>bla</i> _{CTX-M-14}	38	<i>bla</i> _{CTX-M-14}	38
11	<i>bla</i> _{CTX-M-15}	131	<i>bla</i> _{CTX-M-15}	131
12	<i>bla</i> _{CTX-M-15}	10	<i>bla</i> _{CTX-M-15}	10 and 2689
13	<i>bla</i> _{DHA-1}	349	<i>bla</i> _{DHA-1}	349
14	<i>bla</i> _{CTX-M-32}	68 and 48	<i>bla</i> _{CTX-M-15}	6143
15	<i>bla</i> _{CTX-M-15}	405	<i>bla</i> _{CTX-M-15}	405
16	<i>bla</i> _{CTX-M-15}	131	<i>bla</i> _{CTX-M-15}	131

^a Beide sequentie types zijn hetzelfde

Tabel 3.4. ESBL/pAmpC gen types en *E. coli* types van gezinsleden, inclusief de ESBL/pAmpC gen types en *E. coli* types van de bijbehorende veterinaire zorgmedewerkers op de twee meetmomenten (T0 en T1).

Nr.	Veterinaire zorgmedewerker				Gezinslid	
	T0		T1		T1	
	ESBL/pAmpC	ST	ESBL/pAmpC	ST	ESBL/pAmpC	ST
1	<i>bla</i> _{CTX-M-15}	1193	<i>bla</i> _{CTX-M-15}	1193	<i>bla</i> _{CTX-M-15}	1193
2	<i>bla</i> _{CTX-M-14}	69	-	-	<i>bla</i> _{CTX-M-14}	69
3	<i>bla</i> _{CTX-M-15}	131	<i>bla</i> _{CTX-M-15}	131	<i>bla</i> _{CTX-M-15}	69
4	<i>bla</i> _{CTX-M-32}	68/48	<i>bla</i> _{CTX-M-15}	6143	<i>bla</i> _{CTX-M-15}	6143

3.2 Colistineresistente *E. coli*/*K. pneumoniae*

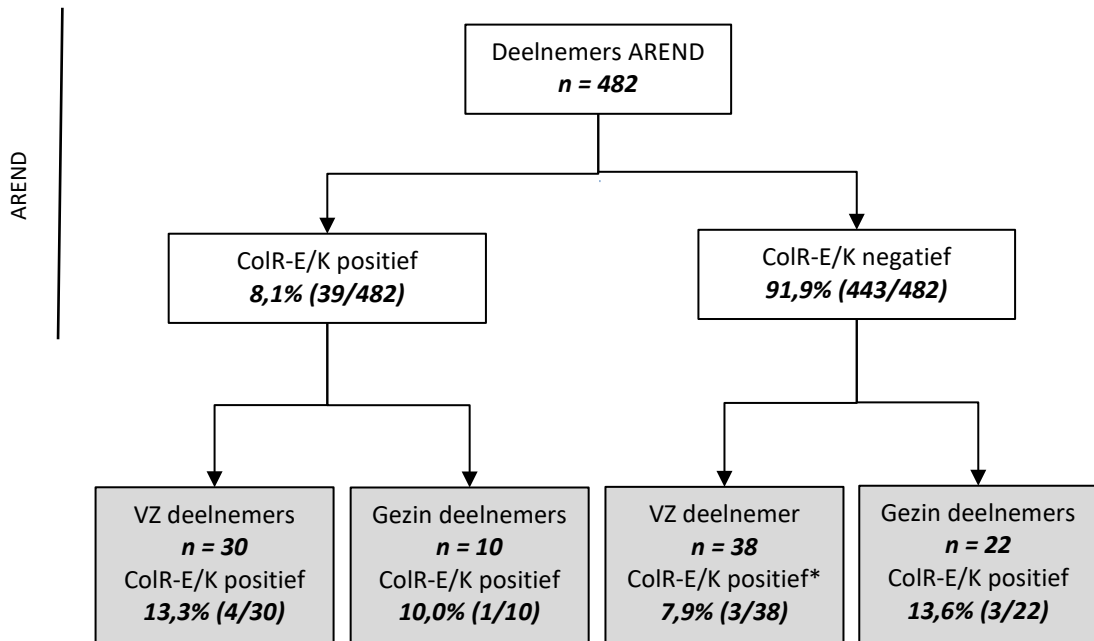
De prevalentie van ColR-E/K dragerschap was 8,1% (39/482; 95% BI 6,0-10,9). Er is één isolaat positief bevonden voor een *mcr-1* gen. Uit de univariate logistische regressie analyse kwam het gebruik van hetzelfde mes voor zowel het snijden van vlees als ander voedsel (zonder tussentijds afwassen) (OR 3,2; 95% BI 1,0-10,1) naar voren als risicofactor. Het hebben van maag- en/of darmklachten in de voorafgaande 4 weken leek een beschermende werking te hebben (OR 0,4; 95% BI 0,2-1,0). Het gebruik van antibiotica in de laatste 3 maanden gaf een licht verhoogd risico op ColR-E/K dragerschap (OR 2,2; 95% BI 1,0-5,1) (p-waarde = 0,06). Geen van de deelnemers gaf aan colistine te hebben gebruikt.

Meer informatie over de methoden en resultaten van ColR-E/K dragerschap is beschikbaar in het **CPE/colistine rapport** (RIVM rapportnummer 2021-0030).

3.2.1

AREND longitudinaal ColR-E/K

De ColR-E/K prevalentie in de verschillende groepen die deel hebben genomen aan AREND longitudinaal is weergegeven in **figuur 3.2**. Het grote merendeel (86,7%; 26/30) van de dragers van ColR-E/K in de AREND-studie was na 6 maanden negatief voor ColR-E/K. Van de colistine negatieve deelnemers in de AREND studie testte 7,9% (3/38) positief 6 maanden later. Één deelnemer in AREND longitudinaal testte positief voor het *mcr-1* gen, deze persoon testte negatief voor ColR-E/K tijdens het eerste meetmoment in de AREND-studie.



* Bij één deelnemer is een *mcr-1* gen gevonden.

ColR-E/K, colistineresistente *E. coli/K. pneumoniae*; VZ: veterinaire zorgmedewerker.

Figuur 3.2. Flow diagram voor ColR-E/K in veterinaire zorgmedewerkers en hun gezinsleden die deelnamen aan de AREND en AREND longitudinaal studie.

3.3

Clostridioides difficile

De prevalentie van *C. diff* dragerschap was 2,3% (11/482; 95% BI 1,3-4,0). Drie personen droegen *C. diff* ribotype 078 bij zich (prevalentie = 0,6%; 95% BI 0,2-1,8). Andere ribotypes werden slechts eenmaal gevonden: ribotype 006, 046 en 351 met toxine genen A en B, en ribotype 009 en 039 zonder toxine genen. Drie personen hadden een onbekend ribotype, twee met toxine A en B genen, één zonder toxine genen.

Univariate risicofactor analyse resulteerde in de volgende significante factoren: het (bijna) nooit wassen van de handen na patiënt (dier) contact (OR 12,7; 95% BI 1,2-129,2; t.o.v. (bijna) altijd); het soms/regelmatig wassen van de handen vóór voedselbereiding (OR 5,4; 95% BI 1,1-25,6; t.o.v. (bijna) altijd); het (bijna) nooit wassen van de

handen na toilet gebruik (OR 7,3; 95% BI 1,3-40,8; t.o.v. (bijna) altijd); en het niet dagelijks vervangen van de vaatdoek in de keuken (OR 8,3; 95% BI 1,1-65,0). Andere potentiële risicofactoren waren gezondheid en medicatie gerelateerd: het hebben van brandend maagzuur (reflux) (OR 4,2; 95% BI 1,1-16,3) en het gebruik van medicatie voor depressie (zoals venlafaxine, lithium en monoamine-oxidase remmers) (OR 10,0; 95% BI 2,4-41,0).

4 Discussie

4.1 **ESBL-producerende *E.coli*/*K.pneumoniae***

De prevalentie van ESBL-E/K dragerschap onder veterinaire zorgmedewerkers (9,8%; 95% BI 7,4-12,7) was significant hoger dan de prevalentie van 4,5% gemeten in de Nederlandse bevolking (95% BI 3,9-5,2) (van den Bunt et al. 2019). Deze studies zijn goed te vergelijken, omdat dezelfde kweektechniek is gebruikt in beide studies. Een verklaring voor de hogere prevalentie in de veterinaire zorgmedewerkers kan het frequente diercontact zijn dat (bijna) alle deelnemers aangaven. Echter, geen van de specifieke diersoorten was significant geassocieerd met een hoger risico op ESBL-E/K dragerschap. Mogelijk kan dit verklaard worden door het feit dat in veel dierenklinieken meerdere diersoorten worden behandeld, dit is met name het geval bij de gezelschapsdieren, en het relatief lage percentage deelnemers die met specifieke landbouwhuisdieren werkten. De belangrijkste risicofactor voor ESBL-E/K dragerschap was reizen naar Afrika, Azië en Latijns-Amerika. Dit is een bekende risicofactor die meermaals is beschreven in de literatuur (Voor In 't Holt et al. 2020).

In een aparte analyse zijn de resultaten van de veterinaire zorgmedewerkers in meer detail vergeleken met de deelnemers aan de eerder genoemde ESBLAT populatie studie (van den Bunt et al. 2019), rekening houdend met de verdeling van een aantal bekende risicofactoren voor ESBL-E/K dragerschap, zie bijlage 1 voor een uitgebreidere beschrijving van de analyse. Wanneer werd gecorrigeerd voor het verschil in leeftijdsverdeling, geslacht, geboorteland, reizen in de laatste 6 maanden, antibiotica gebruik in de laatste 6 maanden en maag- en/of darmklachten in de laatste 4 weken bleek het risico op ESBL-E/K dragerschap in de groep veterinaire zorgmedewerkers nog steeds significant hoger te zijn dan onder de ESBLAT deelnemers (OR: 2,1; 95% BI 1.4-3.2). Dit lijkt er op te wijzen dat toch blootstelling aan dieren en/of hun uitwerpselen in de diergeneeskundige zorg de verhoogde prevalentie verklaart.

Hoewel de meeste bacteriestammen en ESBL-genen die werden gevonden ook zijn aangetoond in dieren, kan transmissie van dier naar mens niet worden bewezen. *bla*_{CTX-M-15}, het resistentie gen dat het vaakst werd aangetoond, is een gen dat meestal te herleiden valt naar mens-op-mens transmissie of vanuit het milieu (Dorado-Garcia et al. 2018). Echter, in een voorgaande studie werd *bla*_{CTX-M-15} ook als tweede meest voorkomend gen gevonden in honden en katten in huishoudens en werd co-dragerschap bij mens en hond binnen hetzelfde huishouden aangetoond (van den Bunt et al. 2020), al is hierbij transmissie van mens naar dier niet uit te sluiten. In de AREND studie had bijna 90% van de deelnemers werk gerelateerd contact met honden en meer dan 85% met katten, ook had de meerderheid van de deelnemers (68,9%) uitsluitend frequent contact met gezelschapsdieren en niet met landbouwhuisdieren.

4.2 Colistineresistente *E.coli*/*K.pneumoniae*

Voor ColR-E/K dragerschap was nog geen prevalentie onder de Nederlandse bevolking bekend. Om dit vast te stellen zijn 661 monsters uit de PIENTER-studie onderzocht op de aanwezigheid van ColR-E/K. De prevalentie in deze groep deelnemers was 5,4% (95% BI 4,0-7,5). De prevalentie in veterinaire zorgmedewerkers (8,1%; 95% BI 6,0-10,9) wijkt hier niet significant van af.

In Nederland wordt bijna geen colistine gebruikt in de humane eerstelijnsgezondheidszorg, dit in tegenstelling tot beta-lactam-antibiotica zoals penicillines. Toch was de prevalentie van ColR-E/K dragerschap bij veterinaire zorgmedewerkers vergelijkbaar met de prevalentie van ESBL-E/K dragerschap in deze groep. Colistine wordt met name gebruikt op de intensive care bij selectieve decontaminatie van de darm (SDD) en is een antibioticum dat als laatste redmiddel wordt ingezet in het geval van infecties met multiresistente en carbapenamase-producerende bacteriën (Wittekamp et al. 2020). Hierdoor was de ColR-E/K prevalentie in de deelnemers aan de AREND studie hoger dan verwacht. Omdat colistine in de veterinaire zorg vaker wordt gebruikt dan in de humane zorg (SDA rapport 2019), zou het gebruik in de dierenartsenpraktijk een verklaring voor de hoge prevalentie kunnen zijn. Echter, een niet significant verschillende prevalentie werd gevonden in de 661 deelnemers uit het Pienter bevolkingsonderzoek. Een andere verklaring voor de gevonden prevalentie zou kunnen zijn dat sommige bacteriën colistine resistent kunnen worden wanneer ze in contact komen met het aangeboren immuunsysteem van het menselijk lichaam, zoals gesuggereerd wordt in de publicatie van Olaitan, Morand en Rolain 2016. Zie ook de rapportage van het **CPE/colistine project** (RIVM rapportnummer 2021-0030).

Uit ons onderzoek blijkt dat slechts een klein deel van de ColR-E/K positieve veterinaire zorgmedewerkers een *mcr*-gen bij zich droeg. Ook in het PIENTER bevolkingsonderzoek was de prevalentie van dragerschap van *mcr*-positieve ColR-E/K laag (0,8%). Dit is in overeenstemming met de slechts incidentele detectie van *mcr*-genen in Nederlandse landbouwhuisdieren (MARAN 2020), ten opzichte van een veel hogere prevalentie in vee in bijvoorbeeld China (Wang et al. 2020). Chromosomale mutaties verklaren daarmee het grootste deel van de gevonden resistentie. Chromosomale resistentie kan zich snel ontwikkelen onder selectieve druk van antibiotica (Lee et al. 2016). Wat de invloed van selectiedruk van antibiotica op de prevalentie van chromosomale colistine resistentie in de Nederlandse bevolking is, is niet bekend.

Kolonisatie van patiënten met colistineresistente bacteriën werd eerder geassocieerd met behandeling met colistine en de duur van de behandeling (Kontopidou et al. 2011). De meeste studies naar colistine dragerschap zijn echter uitgevoerd in ziekenhuizen, en er zijn daarom nog geen risicofactoren bekend voor dragerschap in de algemene bevolking. Bij de deelnemers aan onze studie vonden we een licht verhoogd risico op ColR-E/K dragerschap bij het gebruik van antibiotica in de laatste 3 maanden, ondanks dat geen van de deelnemers colistine had gebruikt. Ook leek er een verhoogd risico te zijn door het gebruik

van hetzelfde mes voor zowel het snijden van vlees als ander voedsel (OR 3,2). Dit zou te maken kunnen hebben met de import van vlees uit landen waar het gebruik van colistine in vee hoger is dan in Nederland, en waar daardoor ook colistine resistentie vaker voor komt in dieren. Echter dit is in deze studie niet onderzocht.

4.3 *Clostridioides difficile*

De prevalentie van *C.diff* dragerschap (2,3%; 95% BI 1,3-4,0) was niet significant afwijkend van de prevalentie in een eerdere populatie studie in personen woonachtig in de buurt van veehouderijen in Brabant (1,2%; 95% BI 0,9-1,7) (Zomer et al. 2017). In het merendeel van de *C.diff* positieve isolaten betrof het een toxinogene varianten (8/11; prevalentie 1,7%). Dit was vergelijkbaar met de verdeling van toxinogene/non-toxinogene varianten in de studie van Zomer et al. (n=21/30). Ribotype 078 was het meest voorkomende ribotype (n=3/11), terwijl deze variant in de eerdere studie het tweede meest voorkomende type was (n=4/30), na RT014 (n=7/30). Het aantal positieve isolaten gevonden in de AREND studie is echter te laag om conclusies te trekken over het verschil in voorkomen van specifieke ribotypes.

Hoewel RT078 geassocieerd is met dragerschap in dieren, en is aangetoond in hoge mate in varkens en op varkensbedrijven (Keessen et al. 2013), hadden de RT078 positieve deelnemers geen frequent contact met landbouwhuisdieren. De partner van één van de drie personen had als veehouder wel beroepsmatig contact met varkens, maar het is niet bekend of deze persoon ook drager was van *C. diff*.

Veel studies naar risicofactoren focussen met name op *C. diff* infecties, en de studies naar risicofactoren voor dragerschap zijn veelal gebaseerd op dragerschap bij ziekenhuisopname en niet zozeer op de open populatie (Crobach et al. 2018). Bekende risicofactoren zijn dan ook vooral gerelateerd aan eerdere ziekenhuisopnames en gebruik van medicatie. Ook in onze populatiestudie vonden we verschillende gezondheid- en medicatie gerelateerde risicofactoren, allen factoren die er voor kunnen zorgen dat personen aantrekkelijkere gastheren voor *C. diff* worden als gevolg van wijzigingen in het darm microbioom (Crobach et al. 2018). De andere gevonden risicofactoren, het gebrek aan hand- en keukenhygiëne, kunnen verklaard worden door de oraal-fecale transmissie route van *C. diff*.

4.4 Conclusies

In deze studie werd een significant hogere ESBL-E/K prevalentie gevonden in veterinaire zorgmedewerkers, die niet lijkt te kunnen worden verklaard doordat bekende risicofactoren zoals antibioticagebruik en reizen naar landen met hoge ESBL-E/K prevalentie vaker werden geregistreerd door deze groep in vergelijking met de algemene bevolking. Het is daardoor aannemelijk dat blootstelling aan dieren en/of hun uitwerpselen in de diergeneeskundige zorg de verhoogde prevalentie verklaart, ondanks dat er geen specifiek werk gerelateerde risicofactoren zijn gevonden bij de veterinaire zorgmedewerkers.

De prevalentie van ColR-E/K dragerschap onder veterinaire zorgmedewerkers verschilde niet significant van de prevalentie in de algemene bevolking zonder intensief diercontact. Contact met dieren is op dit moment waarschijnlijk geen belangrijke risicofactor voor dragerschap van deze bacteriën in de Nederlandse bevolking. Wel werd een prevalentie gevonden die hoger was dan verwacht en zal de genetische achtergrond van de colistine resistentie anders dan via *mcr*-genen en ook resistentie(mechanismen) tegen andere antibiotica in kaart moeten worden gebracht. Colistine resistentie is vooral een probleem bij een infectie en als de bacterie die de infectie veroorzaakt ook resistent is voor carbapenem en andere antibiotica. De betekenis van intestinaal dragerschap van colistineresistente bacteriën voor het ontwikkelen van een infectie of verspreiden naar de omgeving is nog onbekend. De meeste mensen waren slechts kortdurend drager van ColR-E/K. Op dit moment is het percentage personen in de algemene bevolking wat drager is van een ColR-E/K als gevolg van een bekend mobiel *mcr*-gen erg laag en komt overeen met andere Nederlandse studies. Echter wanneer dit type toe neemt, en daardoor ook de kans op een combinatie met ESBL en carbapenemase-producerende bacteriën, kan een ernstige situatie ontstaan van multi-resistente bacteriën die niet meer te behandelen zijn. Surveillance van *mcr*- en andere vormen van colistine resistentie is belangrijk bij mensen, maar ook bij dieren en in vleesproducten. Hiermee kunnen trends in het voorkomen en verschuivingen in de soorten van colistine resistentie gemonitord worden en risicofactoren voor dragerschap in kaart gebracht worden.

Ook voor *C. diff* dragerschap verschilde de prevalentie onder de veterinaire zorgmedewerkers niet significant van die in de algemene bevolking. Er werden daarmee geen aanwijzingen gevonden dat werken in de diergeneeskundige zorg het risico op *C. diff* dragerschap verhoogt.

5 Dankwoord

In de eerste plaats veel dank aan alle veterinaire zorgmedewerkers en hun gezinsleden die een vragenlijst en ontlastingsmonster hebben ingestuurd. Dank aan Ed Kuijper voor het delen van zijn kennis over *C. diff* en Céline Harmanus en Ingrid Sanders (LUMC) voor het typeren van de *C. diff* isolaten. Dank aan Marc Bonten voor het beschikbaar stellen van de ESBLAT database en aan Roan Pijnacker voor zijn hulp bij het analyseren hiervan.

6 Literatuurlijst

- Bourrel AS, Poirel L, Royer G, et al. (2019) Colistin resistance in Parisian inpatient faecal *Escherichia coli* as the result of two distinct evolutionary pathways. *J Antimicrob Chemother*, 74(6): 1521-1530.
- Crobach MJT, Vernon JJ, Loo VG, et al. (2018) Understanding *Clostridium difficile* Colonization. *Clin Microbiol Rev*, 31(2): e00021-17.
- Dierikx C, van der Goot J, Fabri T, et al. (2013) Extended-spectrum-beta-lactamase- and AmpC-beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in Dutch broilers and broiler farmers. *J Antimicrob Chemother*, 68(1): 60-67.
- Dohmen W, Bonten MJ, Bos ME, et al. (2015) Carriage of extended-spectrum beta-lactamases in pig farmers is associated with occurrence in pigs. *Clin Microbiol Infect*, 21(10): 917-923.
- Dorado-Garcia A, Smid JH, van Pelt W, et al. (2018) Molecular relatedness of ESBL/AmpC-producing *Escherichia coli* from humans, animals, food and the environment: a pooled analysis. *J Antimicrob Chemother*, 73(2): 339-347.
- Goorhuis A, Bakker D, Corver J, et al. (2008) Emergence of *Clostridium difficile* infection due to a new hypervirulent strain, polymerase chain reaction ribotype 078. *Clin Infect Dis*, 47(9): 1162-1170.
- Hordijk J, Fischer EAJ, van Werven T, et al. (2019) Dynamics of faecal shedding of ESBL- or AmpC-producing *Escherichia coli* on dairy farms. *J Antimicrob Chemother*, 74(6): 1531-1538.
- Hordijk J, Schoormans A, Kwakernaak M, et al. (2013) High prevalence of fecal carriage of extended spectrum beta-lactamase/AmpC-producing Enterobacteriaceae in cats and dogs. *Front Microbiol*, 4: 242.
- Huijbers PM, Graat EA, Haenen AP, et al. (2014). Extended-spectrum and AmpC beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in broilers and people living and/or working on broiler farms: prevalence, risk factors and molecular characteristics. *J Antimicrob Chemother*, 69(10): 2669-2675.
- Keessen EC, Harmanus C, Dohmen W, et al. (2013) *Clostridium difficile* infection associated with pig farms. *Emerg Infect Dis*, 19(6), 1032-1034.
- Koene MG, Mevius D, Wagenaar JA, et al. (2012) *Clostridium difficile* in Dutch animals: their presence, characteristics and similarities with human isolates. *Clin Microbiol Infect*, 18(8): 778-784.
- Kontopidou F, Plachouras D, Papadomichelakis E, et al. (2011) Colonization and infection by colistin-resistant Gram-negative bacteria in a cohort of critically ill patients. *Clin Microbiol Infect*, 17(11): E9-E11.
- Lee JY, Choi MJ, Choi HJ, et al. (2016) Preservation of Acquired Colistin Resistance in Gram-Negative Bacteria. *Antimicrob Agents Chemother*, 60(1): 609-612.
- Liu YY, Wang Y, Walsh TR, et al. (2016) Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study. *Lancet Infect Dis*, 16(2): 161-168.

- MARAN (2020). Monitoring of Antimicrobial Resistance and Antibiotic Usage in Animals in the Netherlands in 2019. <https://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/2020-0065.pdf>
- Mughini-Gras L, Dorado-Garcia A, van Duijkeren E, et al. (2019) Attributable sources of community-acquired carriage of *Escherichia coli* containing beta-lactam antibiotic resistance genes: a population-based modelling study. *Lancet Planet Health*, 3(8): e357-e369.
- Olaitan AO, Morand S, Rolain JM. (2016) Emergence of colistin-resistant bacteria in humans without colistin usage: a new worry and cause for vigilance. *Int J Antimicrob Agents*, 47(1): 1-3.
- Rabold D, Espelage W, Abu Sin M, et al. (2018) The zoonotic potential of *Clostridium difficile* from small companion animals and their owners. *PLoS One*, 13(2): e0193411.
- SDA (2019). Usage of Antibiotics in Agricultural Livestock in the Netherlands in 2018 - Trends and benchmarking of livestock farms and veterinarians. <https://cdn.i-pulse.nl/autoriteitdiergeenmiddelen/userfiles/Publications/2018-def-rapport1.pdf>
- van den Bunt G, Fluit AC, Spaninks MP, et al. (2020) Faecal carriage, risk factors, acquisition and persistence of ESBL-producing Enterobacteriaceae in dogs and cats and co-carriage with humans belonging to the same household. *J Antimicrob Chemother*, 75(2): 342-350.
- van den Bunt G, Liakopoulos A, Mevius DJ, et al. (2017). ESBL/AmpC-producing Enterobacteriaceae in households with children of preschool age: prevalence, risk factors and co-carriage. *J Antimicrob Chemother*, 72(2): 589-595.
- van den Bunt G, van Pelt W, Hidalgo L, et al. (2019) Prevalence, risk factors and genetic characterisation of extended-spectrum beta-lactamase and carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (ESBL-E and CPE): a community-based cross-sectional study, the Netherlands, 2014 to 2016. *Euro Surveill*, 24(41): 1800594.
- Voor In 't Holt AF, Mourik K, Beishuizen B, et al. (2020) Acquisition of multidrug-resistant Enterobacterales during international travel: a systematic review of clinical and microbiological characteristics and meta-analyses of risk factors. *Antimicrob Resist Infect Control*, 9(1): 71.
- Wang Y, Xu C, Zhang R, et al. (2020) Changes in colistin resistance and mcr-1 abundance in *Escherichia coli* of animal and human origins following the ban of colistin-positive additives in China: an epidemiological comparative study. *Lancet Infect Dis*, 20(10): 1161-1171.
- Weese JS. (2020) *Clostridium (Clostridioides) difficile* in animals. *J Vet Diagn Invest*, 32(2): 213-221.
- Wittekamp BHJ, Oostdijk EAN, Cuthbertson BH, et al. (2020) Selective decontamination of the digestive tract (SDD) in critically ill patients: a narrative review. *Intensive Care Med*, 46(2): 343-349.
- Zomer TP, van Duijkeren E, Wielders C, et al. (2017) Prevalence and risk factors for colonization of *Clostridium difficile* among adults living near livestock farms in the Netherlands. *Epidemiol Infect*, 145(13): 2745-2749.

Bijlage 1 Resultaten vergelijking veterinaire zorgmedewerkers met algemene bevolking

In de laatste 10 jaar zijn er verschillende grote populatie studies uitgevoerd waarin de prevalentie van ESBL dragerschap in de algemene Nederlandse bevolking is onderzocht (van den Bunt et al. 2019, Wielders et al. 2017). In de AREND studie is echter geen referentie groep zonder werk gerelateerd diercontact meegenomen. Doordat de verhoogde prevalentie die werd gevonden onder de veterinaire zorgmedewerkers niet verklaard kon worden door werk gerelateerde factoren, is in een additionele analyse het risico op dragerschap van ESBL-producerende *E. coli* en *K. pneumoniae* in de veterinaire zorgmedewerkers die mee deden aan de AREND studie in meer detail vergeleken met een eerder uitgevoerde studie in de algemene populatie (ESBLAT (van den Bunt et al. 2019)). In de ESBLAT studie hebben 4177 personen uit de algemene Nederlandse bevolking een ontlastingsmonster ingestuurd, waaruit ESBL-producerende Enterobactererales (exclusief AmpC producerende bacteriën) zijn gekweekt via een methode vergelijkbaar met die in de AREND studie. De gevonden prevalentie in deze studie was 4.5% (186/4177; 95% CI 3.9-5.2).

De vergelijking tussen de twee studies is gemaakt door middel van een multivariabel logistisch regressie model waarin zowel de AREND deelnemers als de ESBLAT deelnemers zijn geïnccludeerd. Om het verschil in risico te kwantificeren is een 'studie' variabele (AREND versus ESBLAT) toegevoegd, alsmede potentiële risicofactoren voor dragerschap die in beide studies zijn uitgevraagd. Dit waren leeftijd, geslacht, geboorteland, reizen in de laatste 6 maanden, antibiotica gebruik in de laatste 6 maanden en maag- en/of darmklachten in de laatste 4 weken.

Bij de vergelijking is rekening gehouden met een aantal verschillen tussen de twee studies: van de 186 ESBL positieven in de ESBLAT studie, zijn 2 personen die drager waren van een ESBL-producerende *E. cloacae* niet meegeteld, en in de AREND studie zijn de pAmpC positieve personen (n=5) niet meegerekend. Ook is een leeftijdsgrens van 18 jaar aangehouden, waardoor 572 kinderen die deelnamen aan ESBLAT zijn geëxcludeerd. Uiteindelijk zijn 482 veterinaire zorgmedewerkers (prevalentie: 8,7%; 95% BI 6,5-11,6) en 3605 personen uit de algemene bevolking (prevalentie: 4,5%; 95% BI 3,9-5,2) meegenomen in de analyse.

De resultaten van de analyse zijn weergegeven in de tabel op de volgende pagina. Ondanks de correctie voor verschillen in het voorkomen van risicofactoren voor ESBL-dragerschap hebben veterinaire zorgmedewerkers nog steeds een hoger risico dan de ESBLAT deelnemers (OR: 2,1; 95% BI 1.4-3.2). Hieruit kan geconcludeerd worden dat de verhoogde prevalentie bij veterinaire zorgmedewerkers niet te verklaren valt uit deze (gemeten) blootstellingsfactoren.

Tabel. Resultaten vergelijking veterinaire zorgmedewerkers (AREND studie) met algemene bevolking (ESBLAT studie).

	AREND N (%)	ESBLAT N (%)	OR (95%BI)
Studie (AREND vs ESBLAT)	482 (100)	3605 (100)	2,12 (1,40-3,19)
Geslacht			
Man	73 (15,2)	1606 (44,6)	1,46 (1,06-2,02)
Vrouw	409 (84,9)	1995 (55,3)	Ref.
Leeftijd (jaren)			1,00 (0,99-1,02)
18-30	116 (24,1)	267 (7,4)	-
31-40	176 (36,5)	316 (8,8)	-
41-50	93 (19,3)	599 (16,6)	-
51-60	73 (15,2)	867 (24,1)	-
61-70	24 (5,0)	977 (27,1)	-
71-80	0 (0)	470 (13,0)	-
81-90	0 (0)	100 (2,8)	-
91-100	0 (0)	5 (0,1)	-
Geboorteland			
Nederland	471 (97,7)	3424 (95,0)	Ref.
Anders	11 (2,3)	132 (3,7)	1,96 (1,02-3,77)
Reizen (afgel. 6 mnd)			
Niet reizen of reizen naar West/Noord- Europa, Noord- Amerika, Australië of Nieuw-Zeeland	265 (55,0)	23099 (64,1)	Ref.
Zuid-/Oost-Europa	149 (30,9)	901 (25,0)	1,01 (0,70-1,46)
Afrika, Midden- /Zuid-Amerika, Azië	68 (14,1)	308 (8,5)	3,05 (2,08-4,48)
Antibiotica gebruik (afgel. 6 mnd)	87 (18,1)	405 (11,2)	1,35 (0,90-2,02)
Maag- en/of darmklachten (afgel. 4 wkn)	177 (36,7)	776 (21,5)	1,40 (1,00-1,98)

RIVM

De zorg voor morgen begint vandaag