

# Samenvatting proefschrift

## Epidemiology of ESBL – About pigs and humans

Wietske Dohmen<sup>1</sup>

### Introductie

Extended Spectrum Bèta-Lactamase (ESBL) vormende bacteriën zijn in toenemende mate een risico voor de gezondheid van de mens. *Escherichia coli* (*E. coli*) en *Klebsiella pneumoniae* zijn de voornaamste ESBL-producerende bacteriën betrokken bij infecties in mensen. ESBLs zijn enzymen die bèta-lactam antibiotica ineffectief kunnen maken. Daardoor zijn ESBL-producerende bacteriën resistent voor bepaalde groepen antibiotica zoals penicillines en cefalosporines. ESBL genen worden ingedeeld in verschillende groepen, waarbij TEM, SHV en CTX-M het meest voorkomen. ESBL genen uit de CTX-M-groep, met name *bla*<sub>CTX-M-15</sub> en *bla*<sub>CTX-M-14</sub>, komen in toenemende mate voor bij mensen. ESBL genen zijn vaak gecodeerd op plasmiden, welke overdraagbaar zijn tussen bacteriën. Deze plasmiden bepalen de dynamiek van de ESBL epidemiologie in hoge mate. Infecties met ESBL-producerende bacteriën in mensen gaan gepaard met een toenemende ziektelast en zorgkosten.

Niet alleen in mensen, maar ook in dieren en het milieu is een verscheidenheid aan ESBL genen aangetroffen. In pluimvee, runderen en varkens komt *bla*<sub>CTX-M-1</sub> veel voor. Het gebruik van antibiotica en inadequate toepassing van cefalosporines in landbouwhuisdieren wordt geassocieerd met een toename en hoge prevalentie van ESBLs in dieren. Overdracht van ESBLs van landbouwhuisdieren naar mensen vindt mogelijk plaats door (werk gerelateerd) contact met landbouwhuisdieren.

Dit proefschrift beschrijft het voorkomen van ESBLs in varkens, mensen die wonen en/of werken op een varkenshouderij en slachthuismedewerkers in een varkensslachthuis. Risicofactoren voor ESBL dragerschap bij varkenshouders en slachthuismedewerkers werden onderzocht. Daarnaast is ook gekeken naar risicofactoren voor het voorkomen van ESBLs in varkens op varkenshouderijen. Ook zijn de genetische kenmerken van ESBL-producerende *E. coli* afkomstig van mensen en varkens met elkaar vergeleken.

### Verzameling van gegevens

Het voorkomen van ESBL genen is herhaaldelijk bepaald in mensen, varkens en stof op 40 varkenshouderijen. Daarnaast is voor een selectie van isolaten het *E. coli* sequentie type en het plasmide (sub)type bepaald. Persoonlijke- en bedrijfskenmerken werden verzameld met behulp van vragenlijsten. In een Nederlands varkensslachthuis zijn het ESBL gen, sequentie type en plasmide type bepaald in

*E. coli* isolaten van slachthuismedewerkers, verdeeld over verschillende werkzaamheden gedurende het slachtproces.

### Belangrijkste resultaten

ESBL genen zijn één keer of herhaaldelijk gedetecteerd in *E. coli* isolaten van 17 van de in totaal 146 herhaaldelijk onderzochte mensen op varkenshouderijen. ESBL genen zijn aangetroffen in varkens op 18 van de 39 varkenshouderijen en in stof op 10 van de 38 varkenshouderijen (gedurende tenminste één meetmoment). Bij 16 van de 334 varkensslachthuismedewerkers zijn ESBL genen gedetecteerd in *E. coli* isolaten. Binnen potentiële hoog risicogroepen, zoals varkenshouders en slachthuismedewerkers die taken uitvoeren met een verwachte hogere blootstelling aan ESBLs (bijvoorbeeld werken met levende dieren, steken, ontharen en verwijderen van organen), werden hogere ESBL dragerschap-prevalenties gezien.

ESBL dragerschap bij mensen was geassocieerd met regelmatig contact met varkens die ESBLs bij zich dragen op varkenshouderijen. Het aantal uren dat gemiddeld per week gewerkt werd in de stallen, als maat voor de duur van direct contact met varkens, en de aanwezigheid van ESBL positieve varkens op het bedrijf waren beiden geassocieerd met ESBL dragerschap bij mensen. Daarnaast was humaan ESBL dragerschap geassocieerd met de aanwezigheid van ESBL genen in stofdeeltjes in de lucht. Hierdoor lijkt, naast direct contact met varkens, ook luchtblootstelling aan ESBLs een rol te spelen.

In varkensslachthuismedewerkers was ESBL dragerschap geassocieerd met de veronderstelde blootstelling aan ESBLs tijdens specifieke taken van het slachtproces. ESBL dragerschap was waarschijnlijker wanneer werkzaamheden aan het begin van de slachtlijn (voor het koelen van het karkas) werden uitgevoerd dan werkzaamheden later in het proces (vanaf het koelen), zoals snijden en uitbenen.

Het aantal bedrijven met ESBL dragende varkens is afgenomen gedurende de studieperiode evenals het aantal positieve monsters per bedrijf. De gelijktijdige afname in het antibioticagebruik op varkensbedrijven verklaarde de daling van het aantal positieve bedrijven en monsters niet. Incidenteel gebruik van cefalosporines was daarentegen wel geassocieerd met de aanwezigheid van ESBL positieve varkens op een bedrijf. Een aantal maatregelen,

<sup>1</sup> Promotie instituut: Universiteit Utrecht (Online promotie); promotiedatum: 22 april 2020

met name die gericht waren op het verbeteren van de biosecurity (bijvoorbeeld de aanwezigheid van een hygiënesluit en het uitbesteden van ongediertebestrijding aan een professioneel bedrijf), bleek negatief geassocieerd met de aanwezigheid van ESBL-positieve varkens op het bedrijf. De in het kader van het generieke antibioticareductiebeleid opgelegde restricties voor het gebruik van cefalosporines heeft waarschijnlijk geleid tot een daling van het voorkomen van ESBLs bij varkens. Daarmee lijkt het verder terugdringen van ESBLs op varkensbedrijven ook mogelijk. Dit zal naar verwachting, op basis van de bevindingen in dit project, leiden tot een verminderde transmissie van ESBLs van varkens naar mensen, met name bij varkenshouders.

In zowel veehouders, slachthuismedewerkers als varkens, kwam van alle ESBL genen *bla*<sub>CTX-M-1</sub> het meest voor. Bij mensen en varkens van hetzelfde bedrijf werden identieke type ESBL genen gevonden. Op meerdere bedrijven waren *E. coli* isolaten afkomstig van mensen en varkens van hetzelfde bedrijf tevens identiek in sequentie type en plasmide (sub)type, waardoor klonale transmissie waarschijnlijk lijkt. Ook was op een aantal bedrijven alleen gen type en plasmide (sub)type gelijk, wat duidt op de mogelijkheid van horizontale plasmide overdracht. Er is een grote verscheidenheid aan *E. coli* sequentie types en plasmide (sub)types gezien op de verschillende varkenshouderijen. In totaal droegen vijf varkenshouders herhaaldelijk een ESBL-producerende *E. coli* bij zich, waarvan bij twee varkenshouders identieke combinaties van gen type, plasmide subtype en sequentie type werden geobserveerd. Transmissie van ESBLs van varkens naar varkenshouders heeft plaatsgevonden, langdurig dragerschap werd slechts incidenteel gezien.

Humane transmissie van ESBLs tussen varkenshouders en hun familieleden heeft waarschijnlijk niet plaatsgevonden. Op twee bedrijven was, naast de varkenshouder, ook een familielid drager van het ESBL gen. Echter, op beide bedrijven hadden alle ESBL dragers dagelijks contact met varkens op ESBL-positieve bedrijven. Op één van deze bedrijven was het sequentie type van de *E. coli* isolaten van de varkenshouder en het familielid verschillend. In slachthuismedewerkers werd een grote diversiteit in *E. coli* sequentie types gezien, hierdoor lijkt klonale transmissie tussen de medewerkers geen dominante rol te spelen bij de overdracht van ESBL genen binnen deze populatie.

## Conclusies

In dit proefschrift worden prevalentie en genetische kenmerken van ESBL-producerende *E. coli* in varkensslachthuismedewerkers, varkenshouders en varkens en de samenhang in dragerschap bij mensen en dieren beschreven. De variatie in ESBL genen, sequentie types en plasmide (sub)types gevonden in *E. coli* isolaten afkomstig van mensen en varkens was groot, zowel binnen en tussen bedrijven als over de tijd. Dit laat zien hoe complex en dynamisch de epidemiologie van ESBLs op varkenshoude-

rijen is. Gezien het dagelijks intensieve contact met hun dieren, is klonale transmissie van ESBL-producerende *E. coli* tussen varkens en varkenshouders zeer waarschijnlijk. Dit wordt ondersteund door de aangetoonde epidemiologische associatie tussen humaan ESBL dragerschap en de mate van contact met ESBL-positieve varkens, gecombineerd met de genetische overeenkomsten in ESBL-producerende *E. coli* van varkenshouders en varkens binnen hetzelfde bedrijf. Langdurig ESBL dragerschap werd slechts incidenteel gezien bij varkenshouders. De meerderheid van de varkenshouders was slechts op één moment drager en negatief tijdens een volgend meetmoment (gemiddeld 6 maanden later). ESBL dragerschap bij slachthuismedewerkers was geassocieerd met de werkzaamheden in het slachthuis.

Varkenshouders en varkensslachthuismedewerkers hebben door de hoge frequentie van intensief contact met varkens of varkensproducten een verhoogd risico op dragerschap van ESBLs afkomstig van varkens. Verdere transmissie van ESBLs van deze beroepsgroepen naar de algemene bevolking is minder waarschijnlijk en vindt waarschijnlijk in zeer beperkte mate plaats. De epidemiologie van ESBLs is complex. Er zijn meerdere transmissieroutes en reservoirs van belang. Daarom is voor verder toekomstig ESBL onderzoek een *One Health* benadering nodig.