

“Prevalentie en verspreiding van antibioticaresistente micro-organismen in de COVID periode “

Hoofdaanvragers; 5.1.2e, 5.1.2e, 5.1.2e, 5.1.2e, 5.1.2e, 5.1.2e en 5.1.2e / 5.1.2e

Namens de onderzoeksgroep (Cib, SWAB, NICE); o.a. 5.1.2e, ziekenhuisapotheker/klinisch farmacoloog, UMC St Radboud, 5.1.2e (voorzitter SWAB), NICE: 5.1.2e, 5.1.2e
5.1.2e

Introductie.

Er zijn tegenstrijdige rapportages over het voorkomen van bacteriële co-infecties bij patiënten met ernstige COVID-19 (1-3). Deze onzekerheid gaf aanvankelijk aanleiding om laagdrempelig empirisch te starten met breed spectrum antibiotica bij patiënten met een ernstige COVID-19 die in het ziekenhuis werden opgenomen. In Nederland is gerapporteerd dat er een toename van vooral het gebruik van cefalosporines (ongeveer 60%) is geweest in de ziekenhuizen (dr. E. Sieswerda, SWAB symposium 2020), terwijl in huisartsenpraktijken juist minder werd voorgeschreven (https://www.nivel.nl/sites/default/files/bestanden/1003763_1.pdf). De SWAB heeft een advies geformuleerd voor een restrictiever gebruik van antibiotica in de ziekenhuizen nadat er data beschikbaar kwamen waaruit bleek dat slechts bij 3.5 (0.6-6.1) % een bacteriële co-infectie bestond bij opname in het ziekenhuis. Dat advies is via de taskforce acute infectiologische bedreigingen van de NVIC gecommuniceerd aan de intensivisten. Wel bleek dat na 2-3 dagen opname de kans op een secundaire bacteriële infectie toenam tot 16% bij de COVID-19 patiënten vooral in de vorm van “hospital-acquired infections” door Gram-negatieven (4).

De voorlopige data van het Amerikaanse CDC (dr. Clifford McDonald, 14 november 2020, Cdiff foundation 8th International meeting) wijzen op een toename met 43% van patiënten met een infectie (of kolonisatie) door ESBL-producerende Gram-negatieven en 16% toename van carbapenemase producerende *Acinetobacter baumannii*. Daarnaast werd een daling gezien van infecties met meticilline resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) (7%), vancomycine resistente enterokokken (VRE) (22%) en carbapenemase producerende *Pseudomonas aeruginosa* (CPPA) (21%).

De vraag is of de COVID-19 crisis in Nederland heeft geleid tot toename van dragerschap en infecties met en verspreiding van “Bijzondere Resistentie Micro-Organismen (BRMO)”. Toename van BRMO kan het gevolg zijn van selectie door toename van antibioticumgebruik, toegenomen expositie en transmissie door cohort verpleging en door het overplaatsen van patiënten zonder BRMO kweken/ gegevens, en verhoging van de gevoeligheid van de patiënten door het gebruik van corticosteroïden en andere immunosuppressieve middelen.

Pilot studie ISIS-AR. ISIS-AR verzamelt routinematig data van medisch microbiologische laboratoria van positieve kweken met isolaten waarvan een antibiogram is bepaald. Met dit systeem is een eerste voorlopige analyse uitgevoerd op basis van gegevens van 21 laboratoria waarin onderzocht werd of de prevalentie van BRMO's in de eerste COVID golf (maart-juni 2020) veranderd was ten opzichte van de periode daarvoor (oktober-februari 2020). In bloed werden de opvallendste verschillen gevonden voor ESBL en MRSA op de ICU voor ESBL 20% (12-32%) in de eerste golf versus 15% (10-22%) in de pre-COVID periode; voor MRSA 5% (2-15%) versus 4% (1-11%). Uit de voorlopige gegevens van via Type-Ned ingezonden MRSA was er van totaal 4.339 ingevulde vragenlijsten een toename te zien van 2.5% in MRSA stammen afkomstig van IC-patiënten, tot 4.3% in de eerste COVID wave. Er zijn wel een aantal kanttekeningen bij te plaatsen en de data zullen verder geanalyseerd moeten worden.

Vraagstellingen.

1. Heeft de opkomst van COVID-19 met een eerste wave van maart tot juni en een tweede wave die is gestart in september 2020, geleid tot een relatieve toename van infecties en kolonisaties met BRMO bij patiënten die op de IC zijn opgenomen en verpleegd in vergelijking met de pre-COVID periode?
2. Is er een verband tussen het antibiotica voorschrijfgedrag en de prevalentie van BRMO, op IC-regio niveau?
3. Is de prevalentie van MRSA als gevolg van de patiënten verplaatsing veranderd op IC-regio niveau?

Plan.

1. Voor deze studie zullen de data verzameld in ISIS-AR in 2019 (pre-COVID-19) en 2020 (COVID-19 eerste wave en tweede wave) gebruikt worden om een indruk te krijgen van de prevalentie van MRSA, ESBL-producerende Enterobacterales, carbapenemase producerende Enterobacterialis (CPE), colistine resistente *Escherichia coli* en *Klebsiella pneumoniae*, VRE, CPPA gisten en schimmels op nationaal en IC-regio niveau. Ook wordt hiermee inzicht verkregen in wijzigingen van de patiëntenpopulatie die de betreffende cijfers beïnvloed hebben. Via Type-Ned worden de data aangevuld met gekarakteriseerde en getypeerde MRSA die door de deelnemende ziekenhuizen zijn ingestuurd voor de landelijke surveillance. De ingevulde MRSA vragenlijsten van Type-Ned worden ook gebruikt voor de analyse. Via de NICE databank zullen geaggregeerde gegevens verzameld worden van de prevalentie van COVID-19 in de verschillende ziekenhuizen op de IC-afdelingen. De geaggregeerde data die kunnen worden gebruikt, zijn data van herkomst bij opname (overplaatsing uit dezelfde of andere IC-regio), demografische data, co-morbiditeit, ligduur, behandelduur en uitkomst. De data zullen per aantal ic-patiënten of f IC-behandeldagen per regio per maand weergegeven worden, gesplitst in COVID-19 en non-COVID-19 patiënten.

2. Het gebruik van antibiotica en antifungale middelen in de verschillende ziekenhuizen zal met medewerking van de SWAB voor IC's (en niet-IC') in kaart worden gebracht. Hierbij zal het gebruik pre-COVID-19 vergeleken worden met dat tijdens de COVID-19 crisis. De data zal vervolgens vergeleken worden met de in ISIS-AR waargenomen veranderingen.

3. De via de NICE database verkregen gegevens worden gebruikt om de verplaatsingen van COVID-19 patiënten in kaart te brengen. Deze data zullen vergeleken worden met typeergegevens van de BRMO om te bepalen of sprake van verspreiding is. De typeerde data (NGS) van MRSA gaan hiervoor gebruikt worden door een benodigde extra set van 500-600 isolaten uit de tweede COVID-golf te gaan sequencen.

Uitvoering en benodigheden.

Het onderzoek zal door IDS en EPI worden uitgevoerd in nauwe samenwerking met SWAB en NICE stichting met inzet van extra datamanager/epidemioloog op EPI voor € 50.000. Voor het extraheren van de data uit NICE en SWAB wordt een budget van €10.000 gereserveerd.

Sequencingkosten.

Aanvullend op de normale surveillance, zullen extra ongeveer 600 extra isolaten met WGS onderzocht worden voor budget van € 75.000.

Totaal budget bedraagt € 135.000.

Literatuur

1. T.M Rawson, L.S.P. Moore, N. Zhu, et al.. Bacterial and fungal co-infection in individuals with coronavirus: A rapid review to support COVID-19 antimicrobial prescribing, *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*
2. B.J Langford, M. So, S. Raybardhan, et al.. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis, *Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* (2020).
3. D. Kim, J. Quinn, B. Pinsky, N.H. Shah, I. Brown, Rates of Co-infection Between SAR CoV-2 and Other Respiratory Pathogens, *Jama* (2020)
4. E. Sieswerda, M.G.J. De Boer, Marc M.J. [5.1.2e](#), et al. Recommendations for antibacterial therapy in adults with COVID-19 – An evidence-based guideline. *Clinical Microbiology and Infection*. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.09.041>