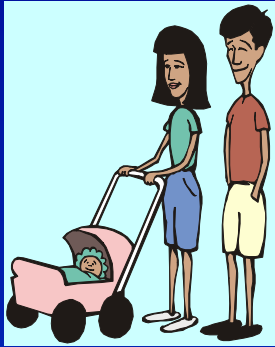


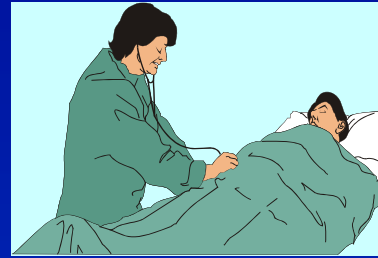
Het effect van intra-murale verspreiding van antibiotica-resistente micro-organismen op het extra-murale resistentieniveau

Martin Bootsma en Odo Diekmann
Mathematisch Instituut, Universiteit Utrecht

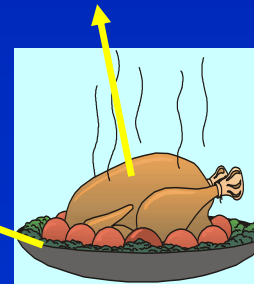
Mogelijke transmissieroutes



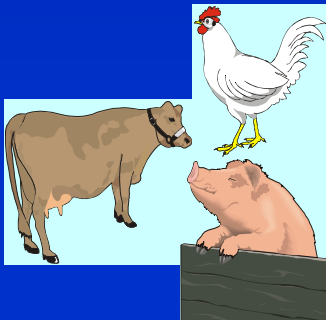
Populatie



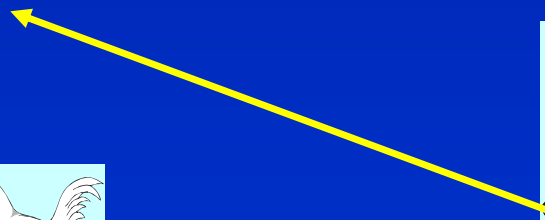
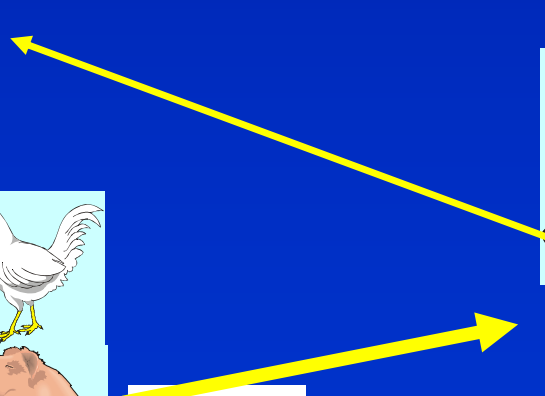
Ziekenhuis



Voedsel



Vee



• Prevalentie in de extramurale populatie hangt af van:

• cost of resistance

 snelheid waarmee kolonisatie met resistente flora
 verdwijnt bij afwezigheid van antibiotica

• resistentieniveau in ziekenhuizen

 intra-murale verspreiding

 Intra-muraal antibioticagebruik

• extramurale antibioticadruk

• extramurale verspreiding

Doel van de studie

Met behulp van wiskundige modellen:

1. Relatie tussen het resistentieniveau in de intra- en extramurale populatie te beschrijven
2. Het effect van preventieve maatregelen te voorspellen.

VRE en MRSA

Kolonisatie praktisch altijd het gevolg van transmissie van bacterie of resistentie gen.

Kolonisatie sterk geassocieerd met ziekenhuisopname.

Subpopulaties met verschillende epidemische potentie.

Daarom lijkt infectiepreventie in ziekenhuizen het effectiefst.

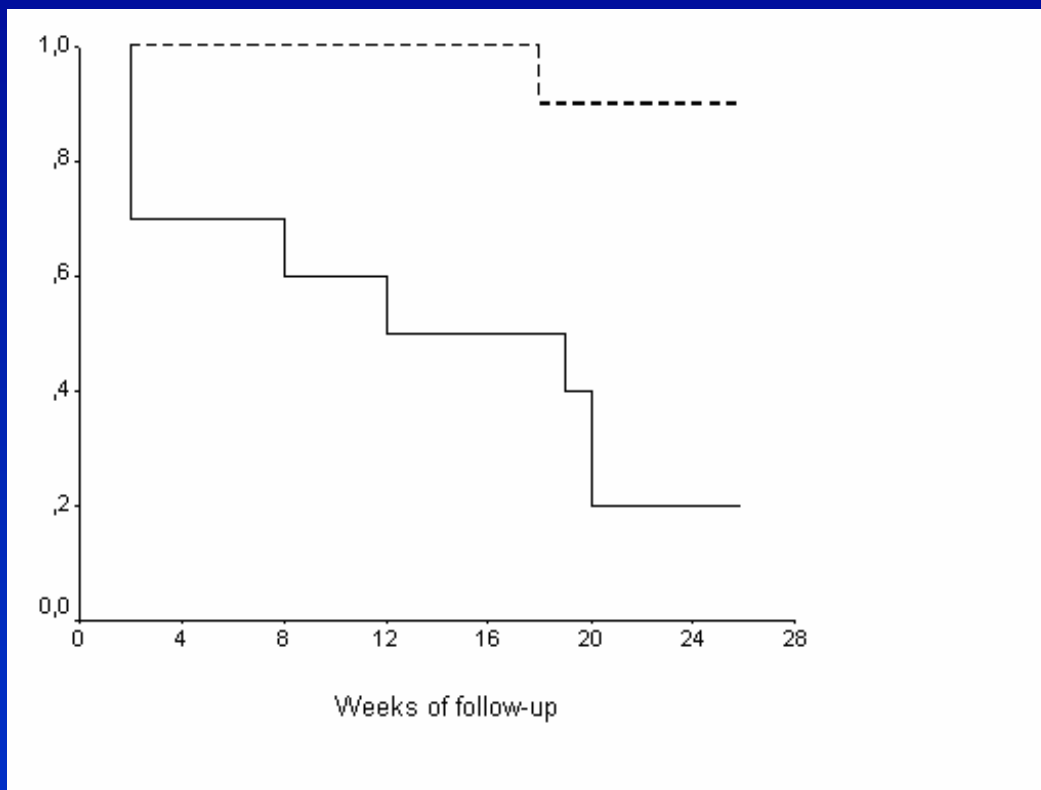
Kolonisatie na ziekenhuisontslag kan langdurig zijn:

40 maanden (gem.) voor MRSA (Sanford et al. CID 1994)

5 jaar (max) voor VRE (Baden et al. CID 2001)

Duur kolonisatie met VRE

(E. Mascini et al; 2003)



patienten met de virulente stammen
patienten met niet-virulente stammen

- - - - -
—————

Aanwijzingen voor verspreiding in extramurale populatie

Escherichia coli

- Manges, The New England Journal of Medicine (2001) 345
- Bruinsma, Journal of Antimicrobial Chemotherapy (2003) 51

Streptococcus pneumoniae

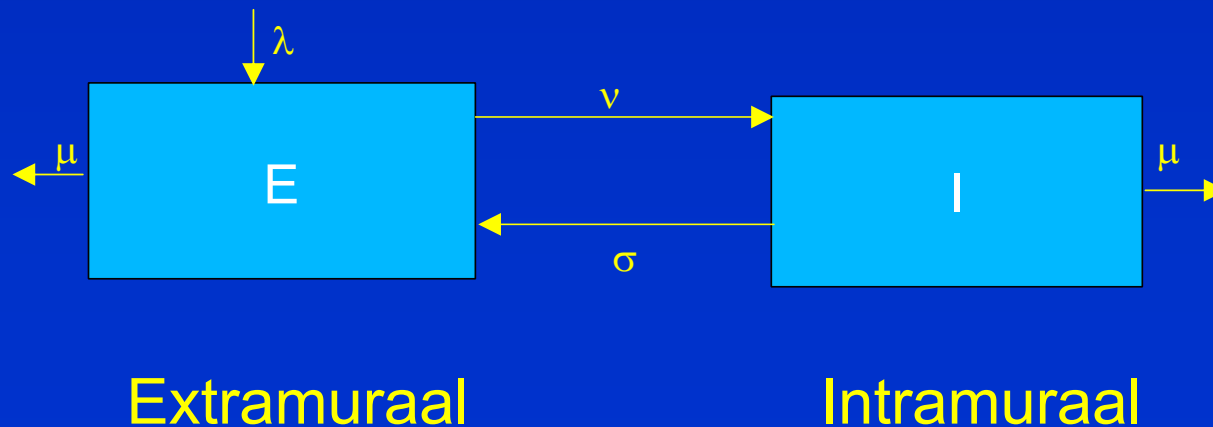
Lipsitch, Nature Medicine (2003)

Modelleren

- Karikatuur van de werkelijkheid
- Aannames expliciet maken

Basismodel:

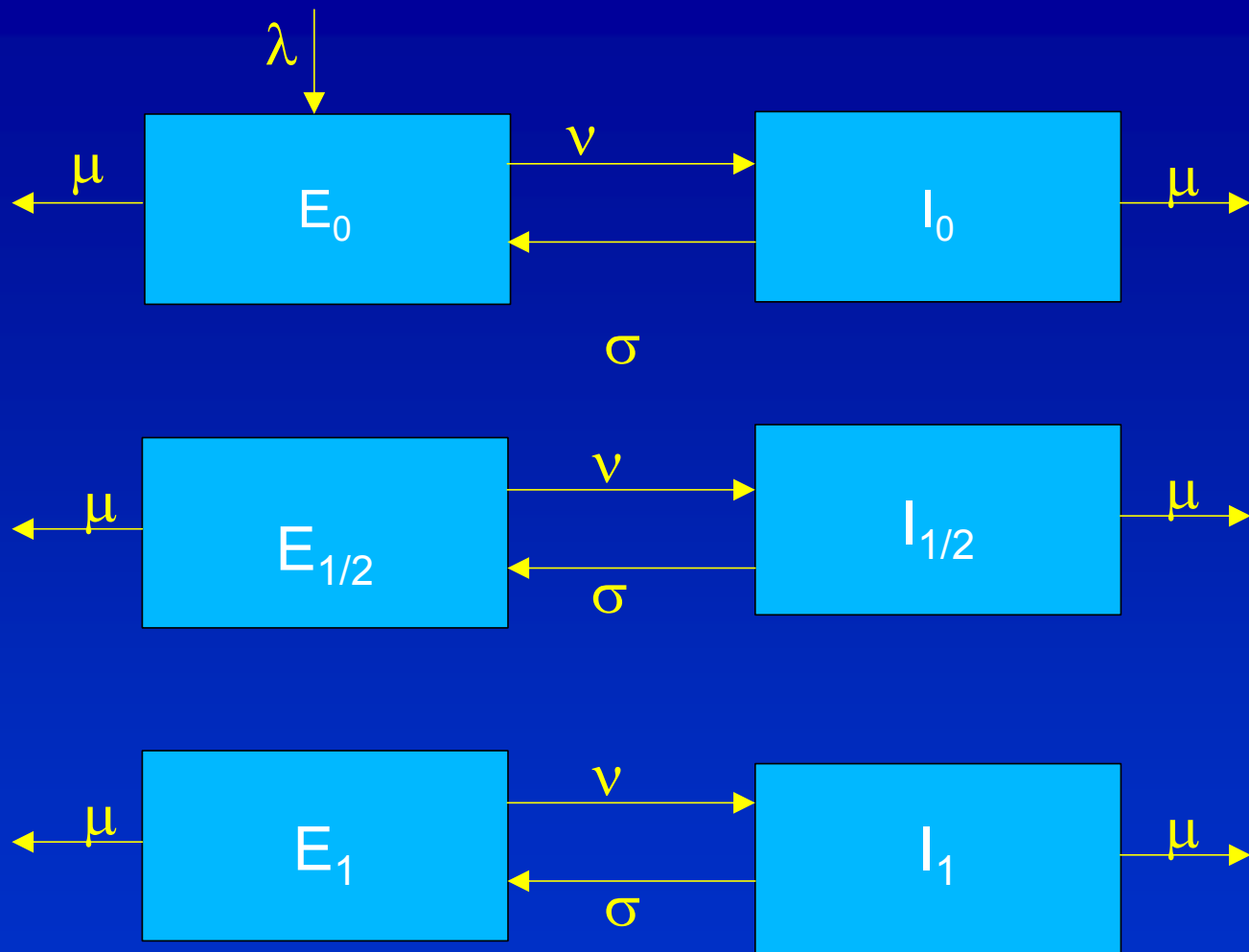
- Individu heeft een vaste kans ν per dag hebben om opgenomen te worden in een ziekenhuis (bijv. eens per 5 jaar)
- Patient heeft een vaste kans σ per dag om ontslagen te worden (bijv. eens per 2 weken)



Dragerschap

Aanname: 3 typen van dragerschap mogelijk:

1. Gekoloniseerd en verspreider (E_1 / I_1)
2. Gekoloniseerd maar geen verspreider ($E_{1/2} / I_{1/2}$)
3. Niet gekoloniseerd (E_0 / I_0)

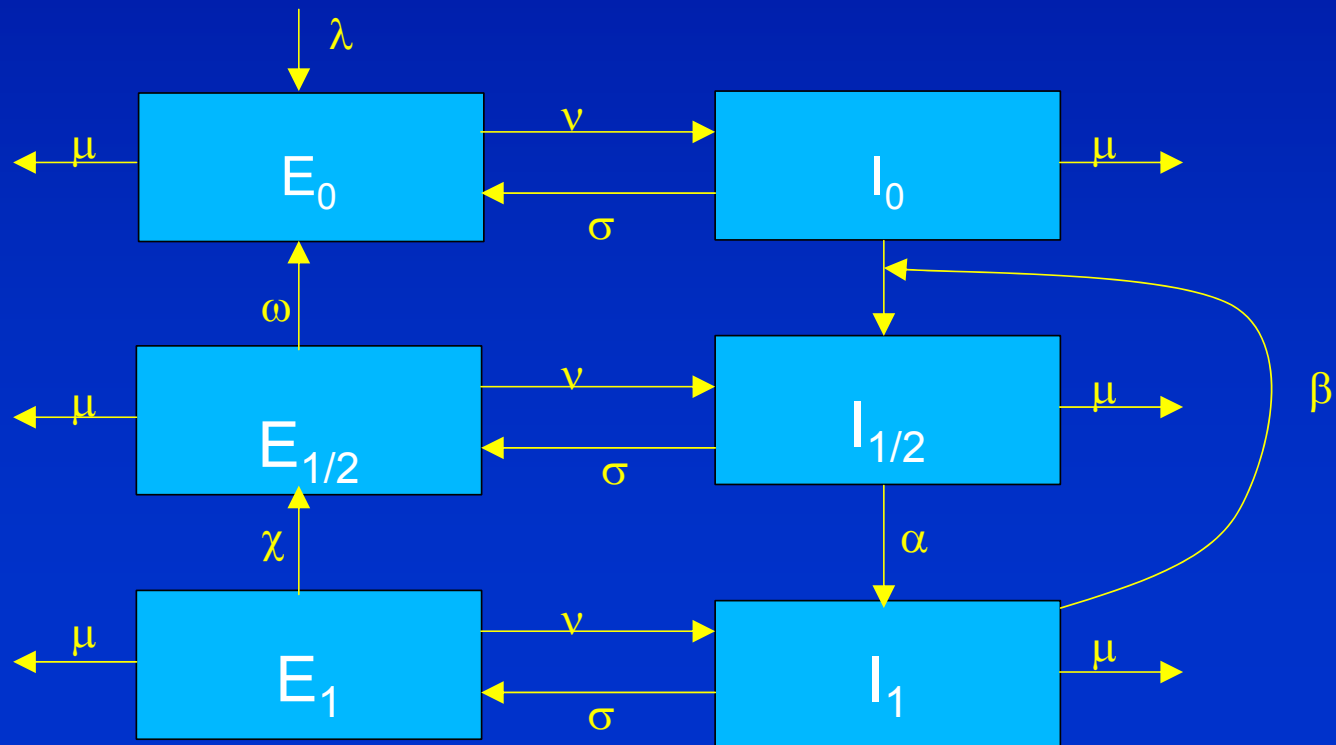


Aanname:
 nieuwe individuen zijn niet gekoloniseerd.

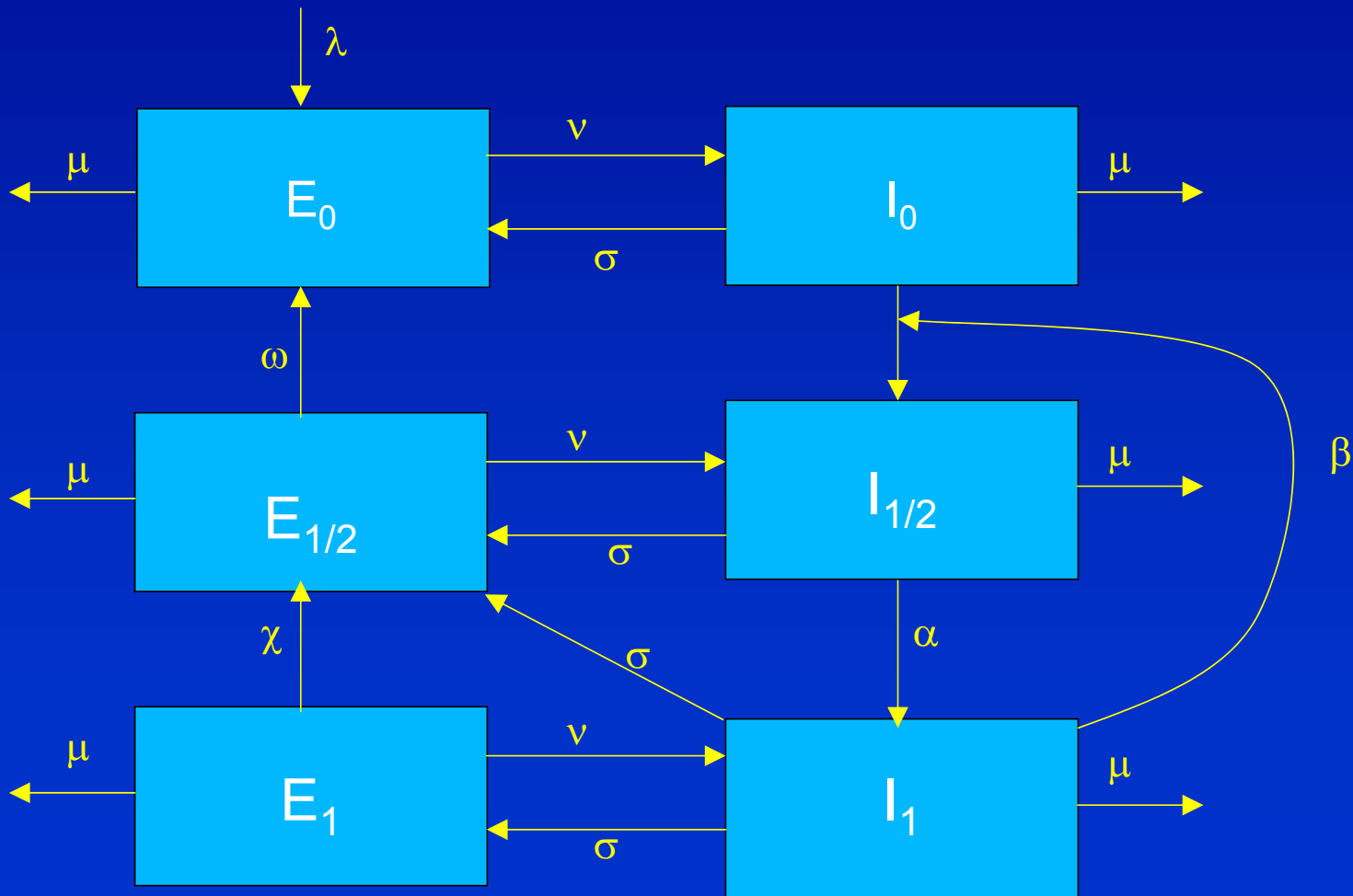
dynamica van de kolonisatie

Aannames:

1. Door de Cost of Resistance hebben individuen in de extramurale populatie een kans de resistente stam kwijt te raken
2. Patienten kunnen gekoloniseerd raken met de resistente stam door (direct of indirect) contact met een patient die infectieus is.
3. Geen verspreiding in de extramurale populatie
4. Alleen gehospitaliseerde patienten kunnen infectieus worden.



Wanneer we aannemen dat overdracht in de populatie niet plaatsvindt



Wiskundig:

$$\frac{d}{dt} E_{1/2} = -(\mu + \omega + \nu) E_{1/2} + \sigma (I_{1/2} + I_1)$$

$$\frac{d}{dt} I_{1/2} = -(\mu + \sigma + \alpha) I_{1/2} + \nu E_{1/2} + \beta I_1 (1 - I_{1/2} - I_1)$$

$$\frac{d}{dt} I_1 = -(\mu + \sigma) I_1 + \alpha I_{1/2}$$

Bevat dezelfde informatie als het blokkenmodel !

Kan de resistente stam zich handhaven in de populatie ?

R_0 -waarde:

gemiddeld aantal besmettingen
veroorzaakt door index-patiënt
in een volledig vatbare populatie

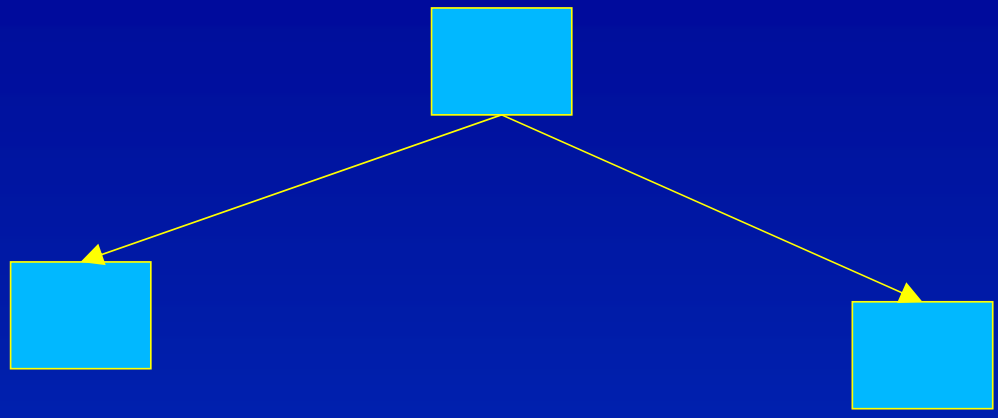
- $R_0 > 1$, epidemie
- $R_0 < 1$, infectie dooft uit

$$R_0=2$$



$$n=1$$

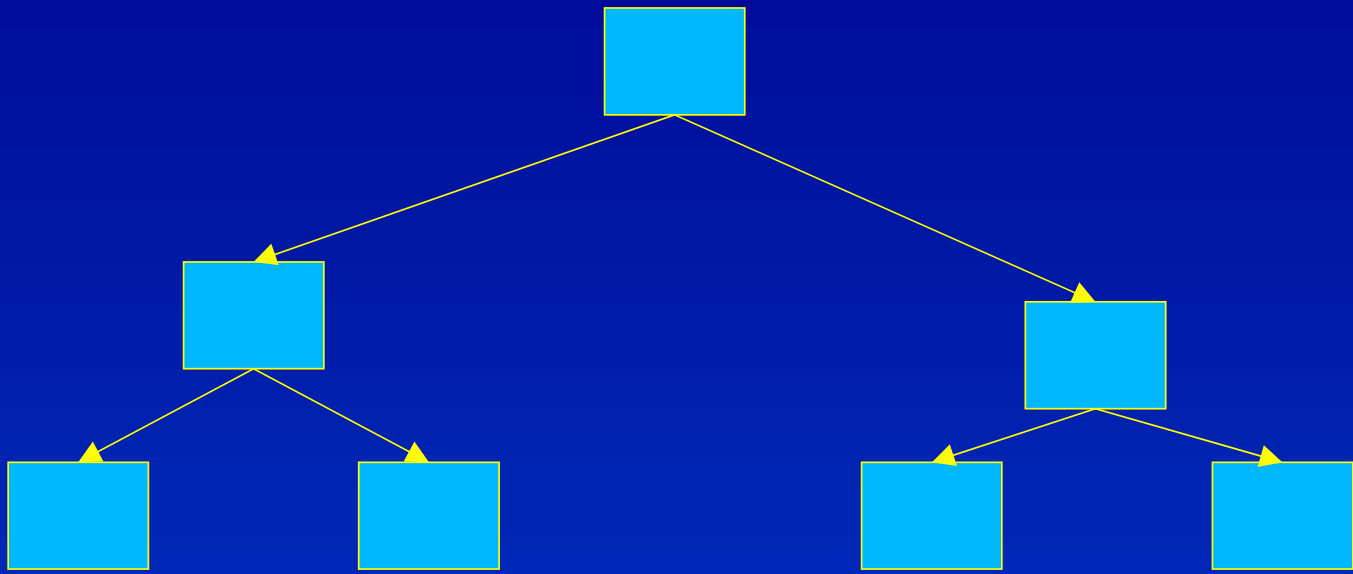
$R_0=2$



$n=1$

$n=2$

$R_0=2$



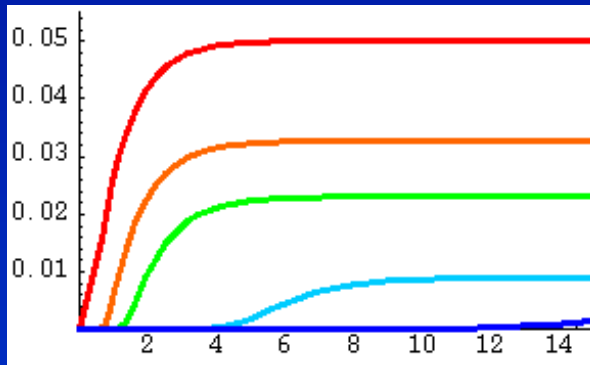
$n=1$

$n=2$

$n=4$

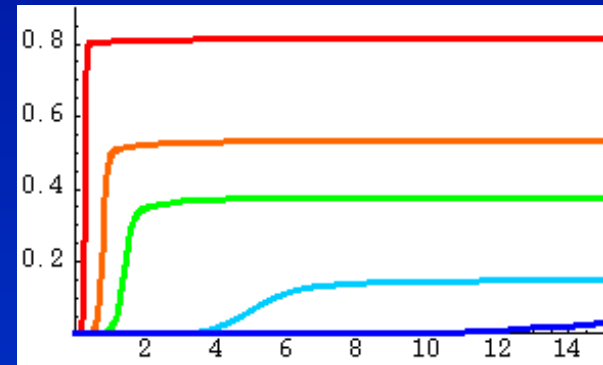
Effect R_0 op intra- en extramurale prevalentie

extramuraal



→tijd in jaren

intramuraal



→tijd in jaren

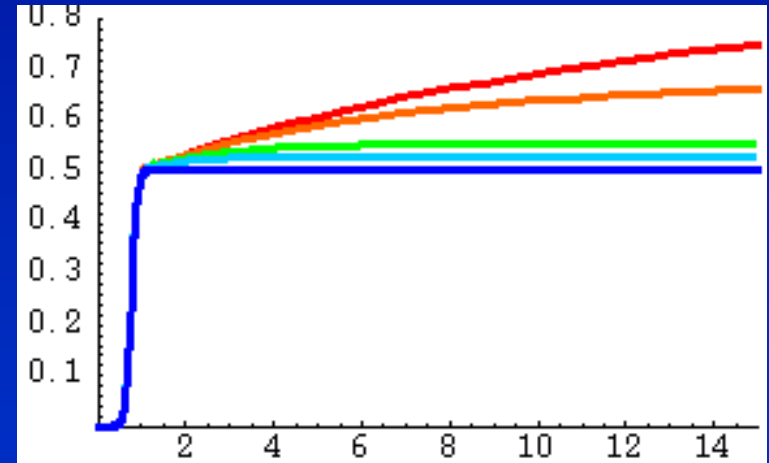
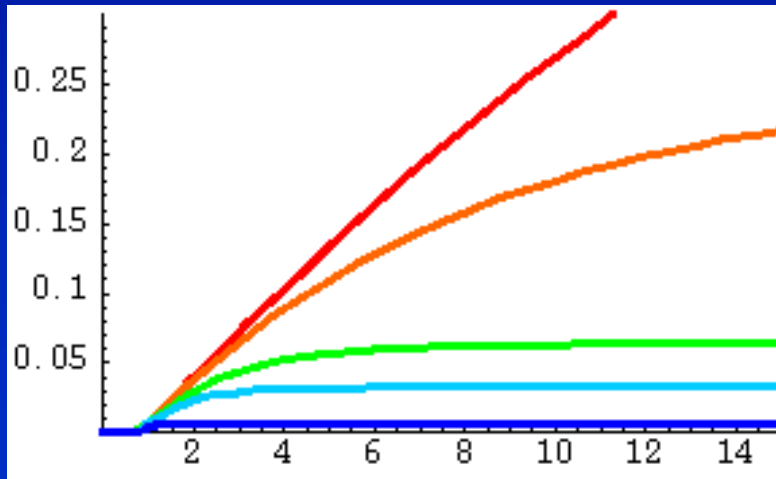
$R_0=1, 1.1, 1.5, 2, 5$

Effect Cost of Resistance (ω)

extramuraal

intramuraal

$$R_0=2$$

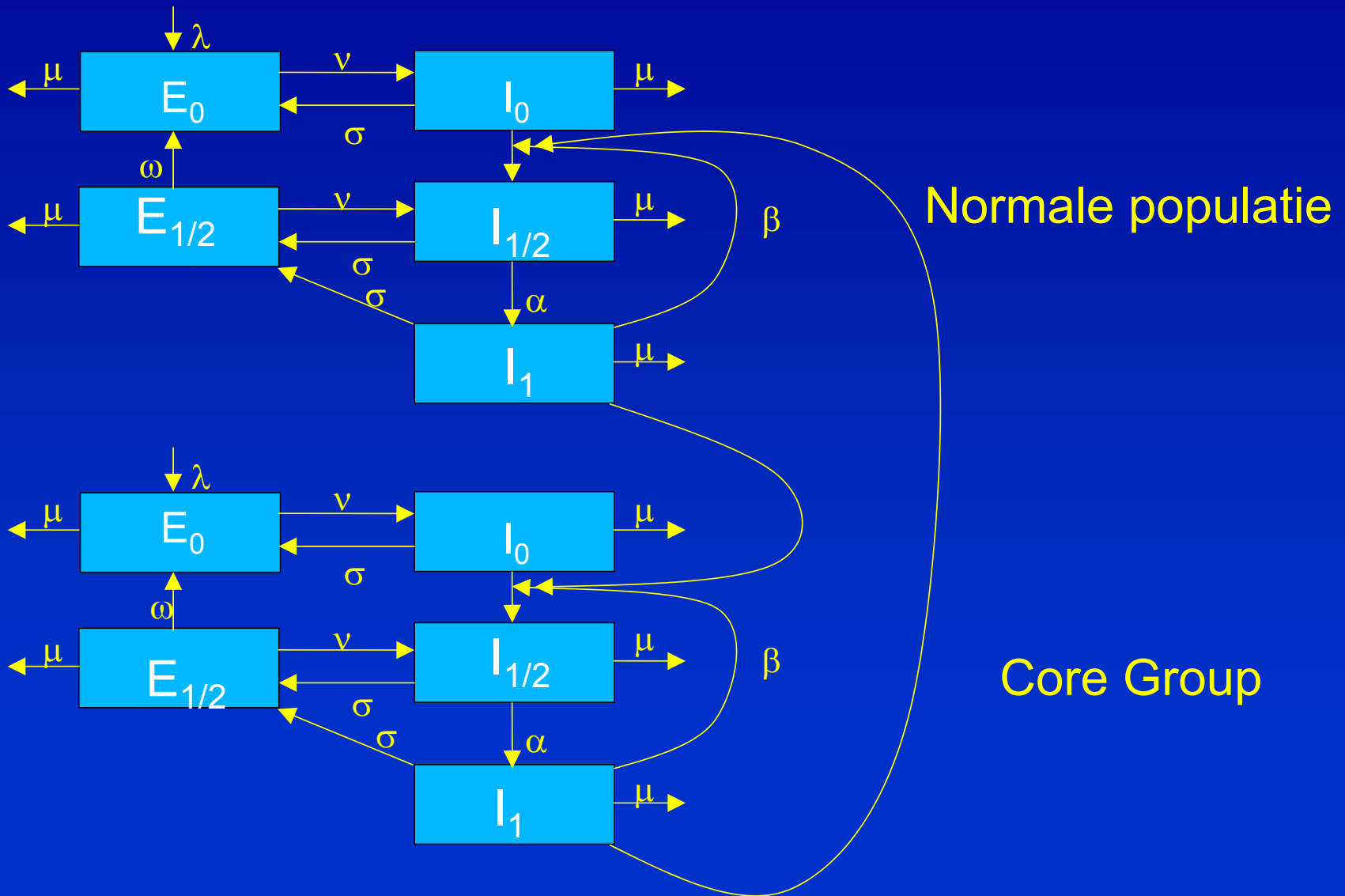


→tijd in jaren

→tijd in jaren

$$\omega=5, 1, 0.5, 0.1, 0$$

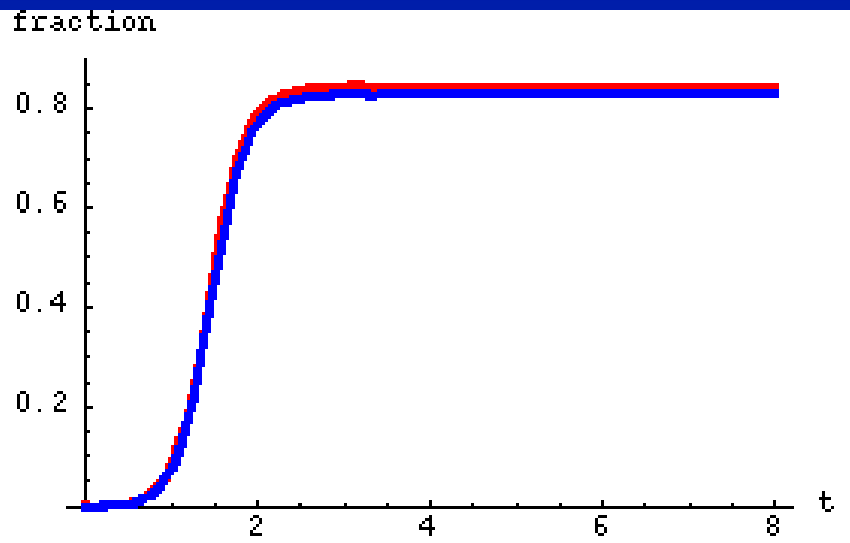
Core Group



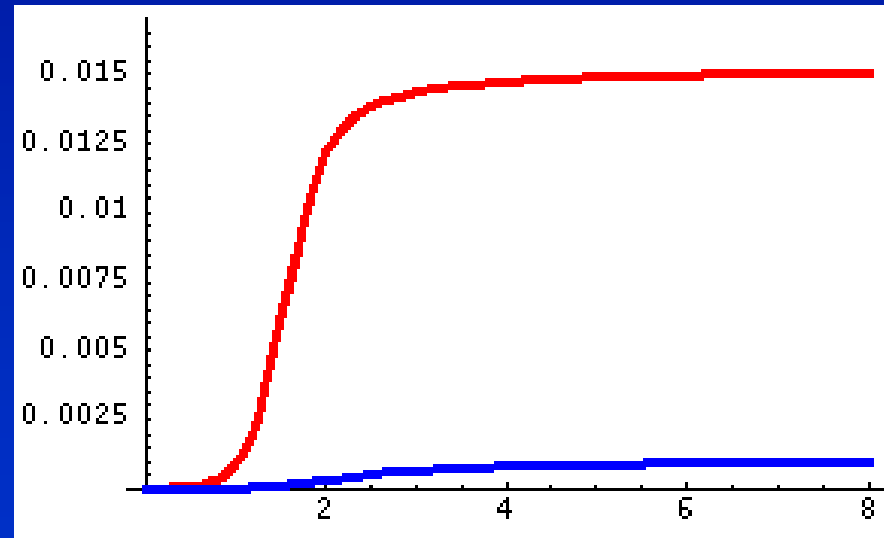
Core Group kan endemische prevalentie stabiliseren, zelfs bij lage R_0

Core group: $R_c=5$
Intramuraal = Extramuraal

Normale populatie: $R_p=0.5$



→tijd in jaren

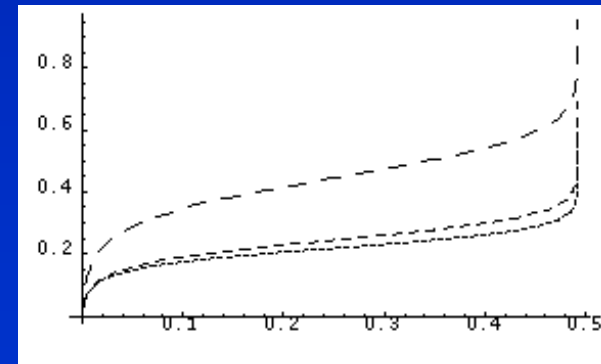
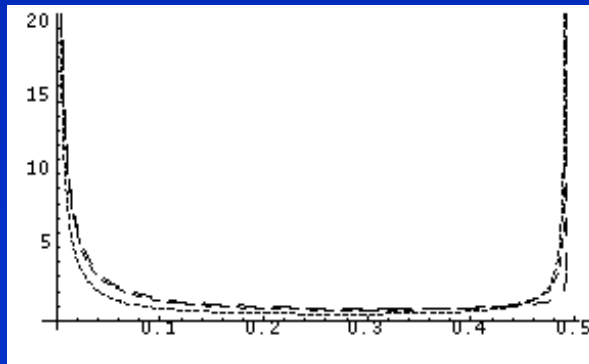


→tijd in jaren

Intramuraal: Resistentie alles of niets fenomeen

Aanname

- Ziekenhuis neemt maatregelen om de prevalentie te verlagen, waardoor het micro-organisme uit het ziekenhuis verdwijnt.



Kans op bepaalde prevalentie

“Kan een klein dorp dapper weerstand blijven bieden aan de overheersers?”



Veel ziekenhuizen met eigen achterland

Aannames:

- Patient wordt opgenomen in het dichtsbijzijnde ziekenhuis met kans p .
- De kans om als ziekenhuis besmet te raken is evenredig met de fractie opgenomen patienten dat gekoloniseerd is.
- Endemische prevalentie is een alles of niets fenomeen.
- Bij opname in “niet-eigen” ziekenhuis, kunnen extra preventie maatregelen ingesteld worden. (b.v. Nederlands MRSA beleid)

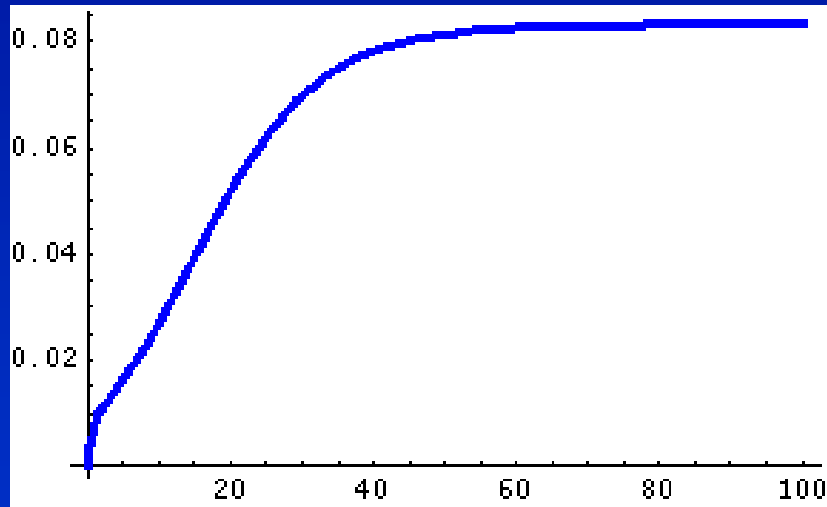
Aannames

- 3 ziekenhuizen
- In begin: 1 ziekenhuis besmet
- Alleen maatregelen bij aangetoonde besmetting
- Varieer fractie die naar eigen ziekenhuis gaat
- Varieer preventieve infectiemaatregelen (quarantaine)

Geen spatiële structuur

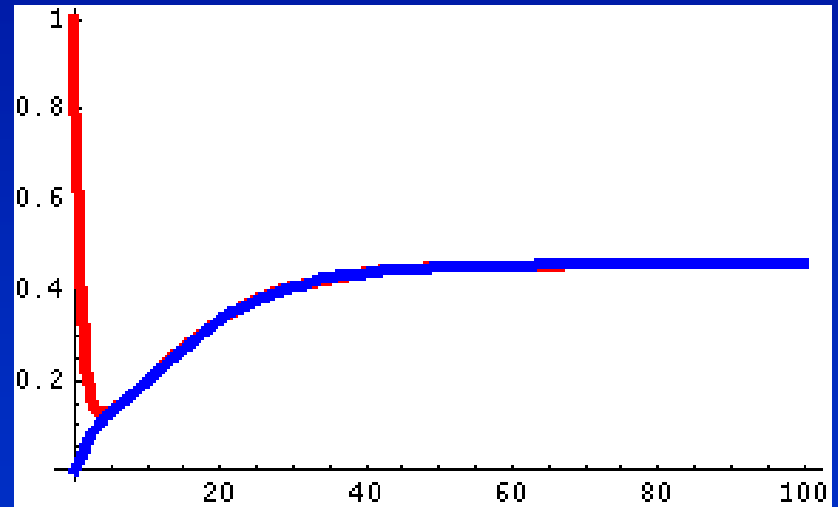
Alleen maatregelen bij aangetoonde besmetting

Prevalentie in populaties



→tijd in jaren

Kans ziekenhuis besmet



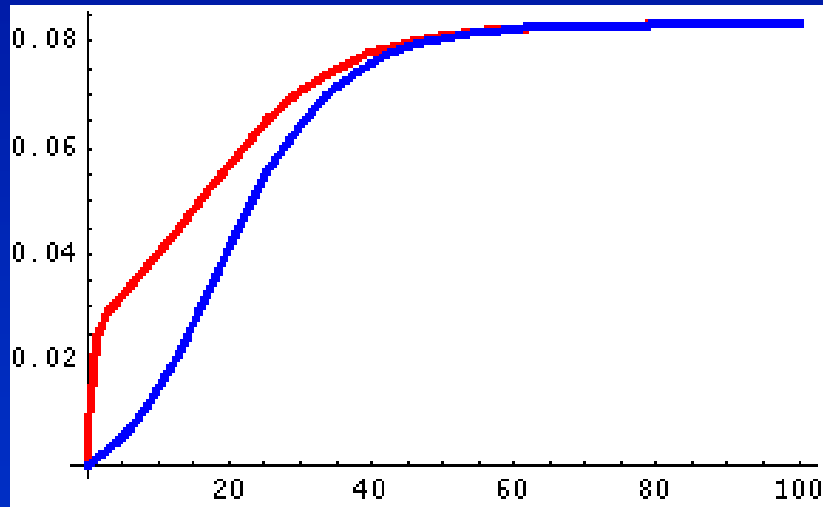
→tijd in jaren

Besmette ziekenhuis neemt
(effectieve) maatregelen

99% patiënten naar “eigen” ziekenhuis

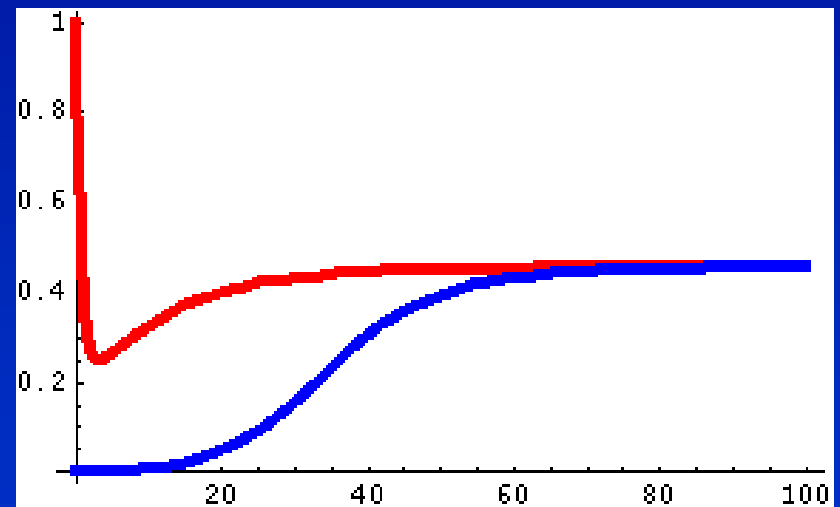
Alleen maatregelen bij aangetoonde besmetting

Prevalentie in populaties



→tijd in jaren

Kans ziekenhuis besmet

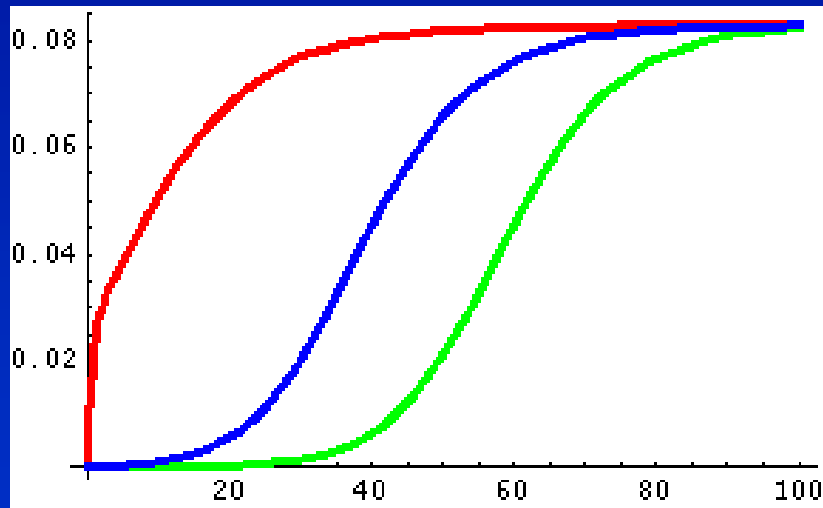


→tijd in jaren

Besmette ziekenhuis neemt
(effectieve) maatregelen

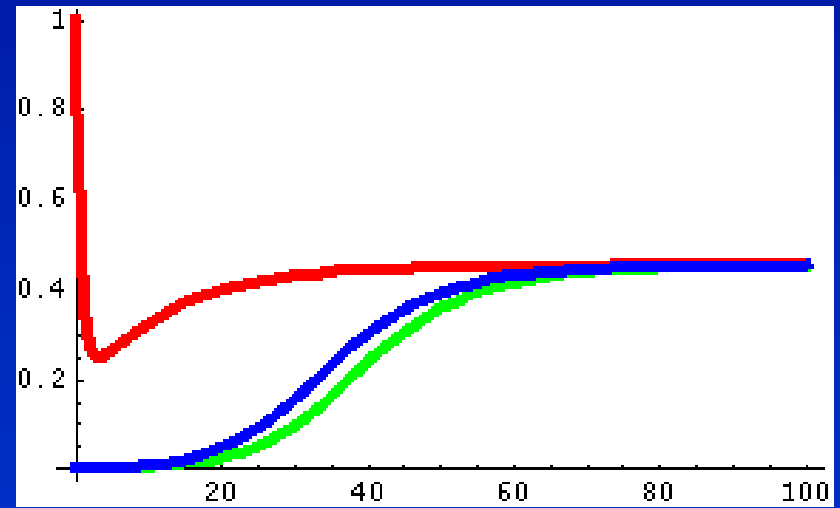
- 99% van opnames is eigen ziekenhuis
- 1 ziekenhuis 99% effectieve infectiepreventie

Prevalentie in populaties



→tijd in jaren

Kans ziekenhuis besmet

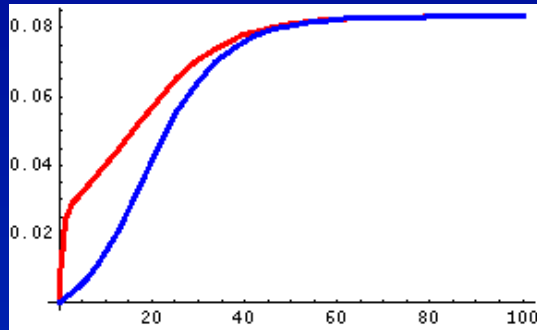


→tijd in jaren

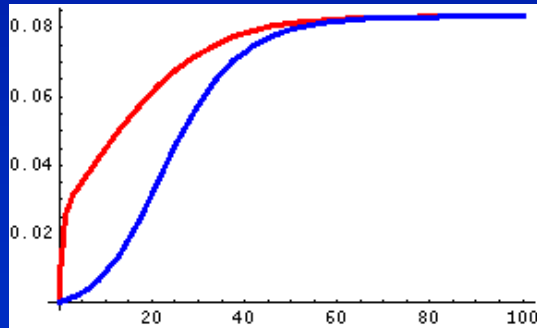
Besmette ziekenhuis neemt
(effectieve) maatregelen

Effect "Europese eenwording"

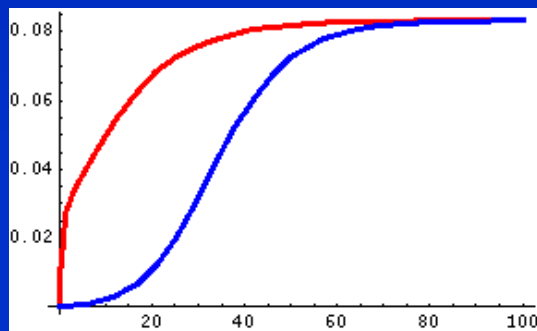
Prevalentie in populaties



90% naar
"eigen"
ziekenhuis

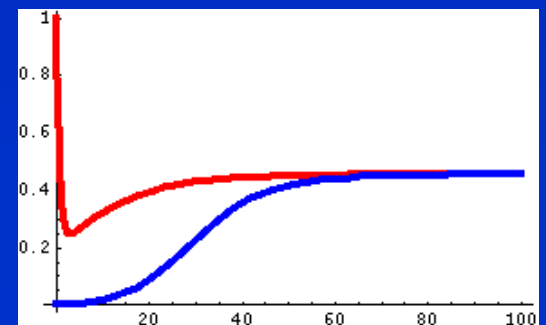
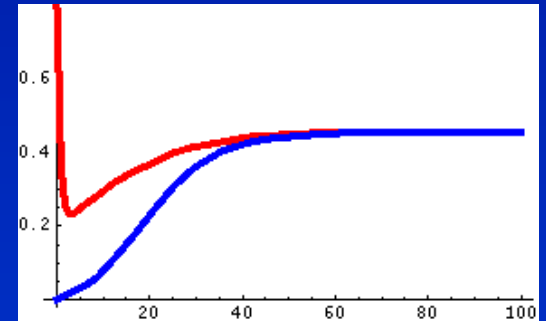
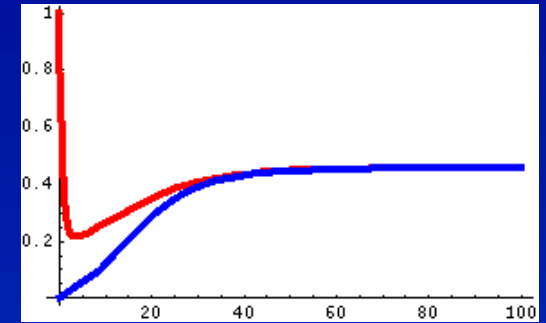


95%



→tijd in jaren

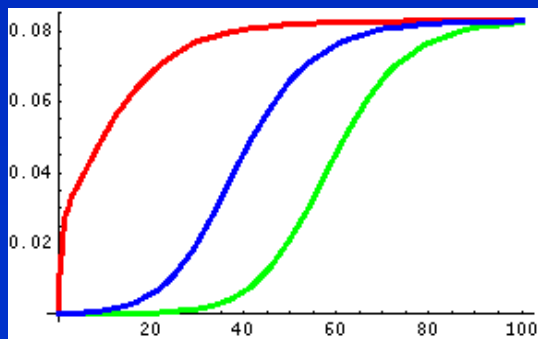
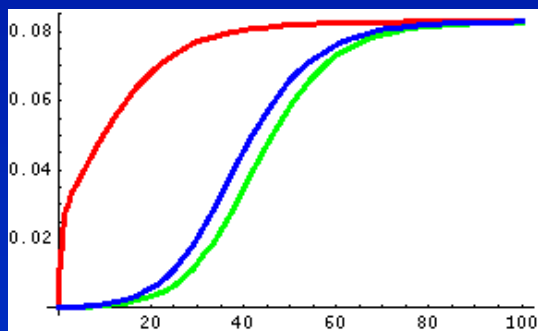
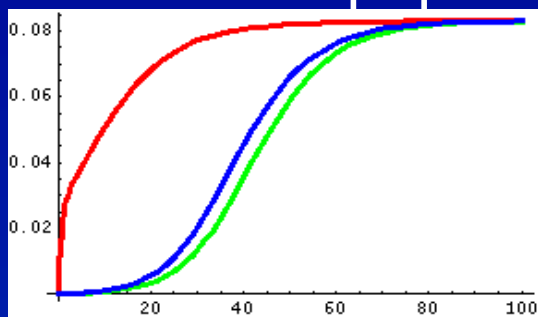
Kans ziekenhuis besmet



→tijd in jaren

Effect budget-problemen gezondheidszorg

Prevalentie in populaties



→tijd in jaren

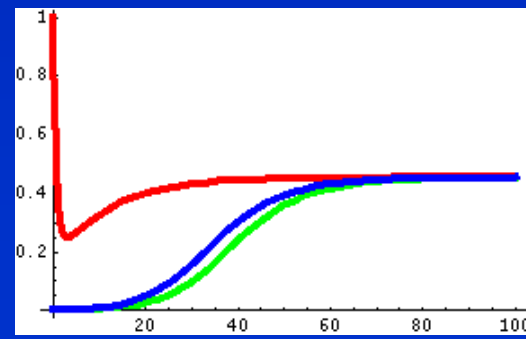
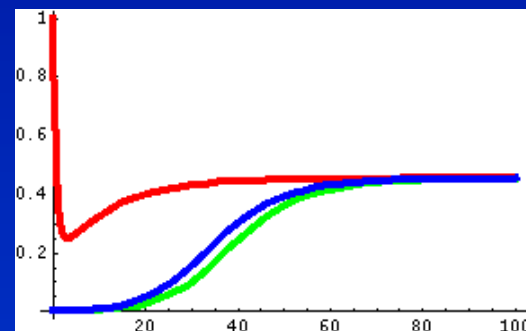
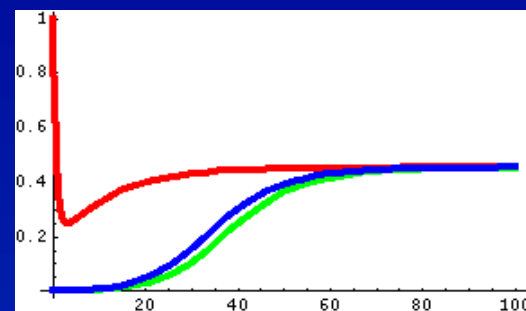
Effect "quarantaine"

90%

95%

99%

Kans ziekenhuis besmet



→tijd in jaren

Conclusies

1. **“Cost of resistance”** cruciale parameter voor prevalentie in open populatie
2. **“Core-populaties”** kunnen endemiciteit intra- en extramuraal stabiliseren, zelfs bij lage R_0
3. Cohortering van extramurale patiënten aan eigen ziekenhuis en preventieve infectiemaatregelen beïnvloeden extramurale verspreiding
4. Lange-termijn vooruitzicht Nederlandse situatie: **“niet rooskleurig”**

