

Bacteriën, antibiotica en resistentie



Foto: Brenda Oomen

■ Prof. dr. Jan Kluytmans

Hoogleraar medische microbiologie en infectiepreventie,
VU medisch centrum

De toenemende resistentie is hoofdzakelijk te wijten aan het wijdverbreide gebruik van antibiotica. Antibiotica zijn de enige geneesmiddelen waarbij *patient dependency* een doorslaggevende factor is. Dit houdt in dat de behandeling van één patiënt het resultaat van de behandeling van een andere patiënt kan beïnvloeden. Artsen zijn hier echter niet voor opgeleid. Zij hebben geleerd dat ze elke individuele patiënt naar beste kunnen moeten behandelen. Bij medische opleidingen kijkt men over het algemeen hoofdzakelijk naar de behandeling van een individu en niet naar de ecologische effecten. Antibiotica zouden als een schaarse grondstof moeten worden beschouwd en terughoudend moeten worden gebruikt. Dit houdt in dat de gevolgen van de behandeling van de individuele patiënt moeten worden afgewogen tegen de ecologische effecten. Landen met een restrictief beleid kennen veel lagere resistentiecijfers dan landen waarbij het antibioticagebruik bij mensen hoog is. Er zijn al vele pogingen gedaan om tot een restrictiever beleid te komen bij de menselijke geneeskunde, maar een dergelijke cultuuromslag is niet eenvoudig.

Er is daarnaast een ander en veel omvangrijker probleem. Antibiotica worden ook in de landbouw gebruikt om de groei van de dieren te bevorderen en ze te behandelen. De hoeveelheid antibiotica die bij dieren wordt gebruikt overtreft die bij mensen verre. Het gaat daarbij meestal om dieren die niet eens ziek zijn en het gebruik wordt louter gedreven door economische motieven. Uit recente studies is gebleken dat het gebruik van antibiotica bij dieren heeft geleid tot een enorm reservoir van resistentie in de voedselketen. Hierdoor wordt de gehele bevolking blootgesteld aan resistente bacteriën die moeilijk te behandelen ziekten kunnen veroorzaken.

De huidige situatie is buitengewoon complex en vereist een fundamentele ommezwaai in ons denken over het gebruik van bestaande antibiotica en de ontwikkeling van nieuwe. Deskundigen verwachten de komende jaren nog geen oplossing. Het gevolg is dat de veiligheid van patiënten in ziekenhuizen in het geding is. Uitbraken kunnen moeilijk of helemaal niet worden beheerst en het publiek wordt wantrouwig of raakt in paniek. Ook bio-terroristische aanvallen kunnen moeilijk te beheersen blijken wanneer er geen effectieve geneesmiddelen beschikbaar zijn.

Een multidisciplinaire interventie is nodig om de komende jaren de controle te blijven houden. Hieronder vallen het gebruik van antibiotica bij mensen, dieren en in de landbouw. Daarnaast moet gekeken worden naar financiële obstakels en facilitators.

Antibioticaresistentie wordt beschouwd als een ernstige bedreiging voor de volksgezondheid. De ontwikkeling van nieuwe antibiotica is volledig tot stilstand gekomen en bacteriën worden steeds sneller resistent tegen bestaande middelen. Bacteriën zijn kleine eencellige organismen. Ze vermenigvuldigen zich door te delen, waarbij identieke kopieën ontstaan. Dit proces neemt circa 20 minuten in beslag. Je begint met één cel en 7 uur later zijn er 1 miljoen kopieën van. Tijdens de deling kunnen er mutaties optreden en deze mutanten kunnen beter aangepast zijn aan veranderende omgevingsomstandigheden. Worden ze blootgesteld aan antibiotica, dan zullen de mutanten die er tegen resistent zijn overleven. Dit proces van mutatie en selectie is een klassiek voorbeeld van de *survival of the fittest*, alleen de best aangepaste overleeft. Naast mutatie kunnen bacteriën ook actief genetisch materiaal uitwisselen, een krachtig mechanisme om resistentie te verspreiden.

Sinds de ontdekking van penicilline, kort voor de Tweede Wereldoorlog, zijn er door de farmaceutische industrie diverse andere antibioticaklassen ontwikkeld. Dit proces vertraagde echter en is na 1990 volledig tot stilstand gekomen. Tegelijkertijd hebben bacteriën vele vormen van resistentie ontwikkeld tegen bestaande middelen. Dit proces is sinds de eeuwwisseling in een exponentiële fase beland.

Antimicrobiële resistentie bedreigt patiënt en nationale veiligheid



■ **Marc Sprenger**

Directeur Europees Centrum voor ziektepreventie en -bestrijding (ECDC), Stockholm, Zweden

Het zijn roerige tijden voor de volksgezondheid. In Europa, eigenlijk in de hele wereld, gaat de aandacht vooral uit naar de nog steeds voelbare gevolgen van de financiële crisis, wereldwijde conflicten en milieurampen. Mijn verhaal over gezondheid en de bescherming daarvan valt dus misschien niet in vruchtbare aarde. Maar let wel: een goede gezondheid is goud waard. En een van de grootste bedreigingen voor de volksgezondheid is de toenemende resistentie tegen antimicrobiële middelen.

In de afgelopen eeuw zijn de sterftecijfers spectaculair gedaald. Twee historische medische ontdekkingen hebben aan deze daling bijgedragen, namelijk de ontwikkeling van vaccins en de ontdekking van antibiotica. Ziekten die daarvoor moeilijk te bestrijden en soms dodelijk waren, konden nu behandeld of voorkomen worden. Antibiotica hebben een cruciale rol gespeeld bij het behandelen van menselijke infectieziekten als gonorrhoe, longontsteking of tuberculose. Er zijn vele mensenlevens gered!

In de afgelopen decennia heeft antimicrobiële resistentie zich ontwikkeld tot een ernstige bedreiging voor de gezondheid. Hoe is het momenteel in Europa gesteld met de antimicrobiële resistentie? We zien grote verschillen tussen de landen, van minder dan 1% tot meer dan 50%. Het goede nieuws is dat vergeleken met 2009 en 2012 in veel Europese landen steeds minder MRSA-infecties voorkomen. Het slechte nieuws is echter dat we bij andere bacteriën de resistentie zien toenemen. *Klebsiella pneumoniae* - een bacterie die gewoonlijk bij ziekenhuisinfecties wordt aangetroffen - wordt steeds resistenter tegen diverse antibiotica. Ziekenhuisartsen moeten daarom steeds vaker hun toevlucht nemen tot de antibiotica die beschouwd worden als *laatste verdedigingslinie* bij de behandeling van deze patiënten: de carbapenems.

EN ER IS NOG SLECHTER NIEUWS...

Door het toegenomen gebruik van antibiotica en de uiteenlopende manieren om ziekenhuisinfecties te bestrijden, begint de *Klebsiella pneumoniae* nu ook resistentie te ontwikkelen tegen deze carbapenems. Onderzoekcijfers over de situatie in Europa tussen 2009 en 2012 laten zien dat we boven de 5% uitkomen in vijf landen in het zuiden van Europa. En we hebben het hier over het topje van de ijsberg. Patiënten met hoog resistente bacteriën kunnen alleen nog worden behandeld met antibiotica die oud zijn en beperkingen en giftige bijwerkingen hebben.

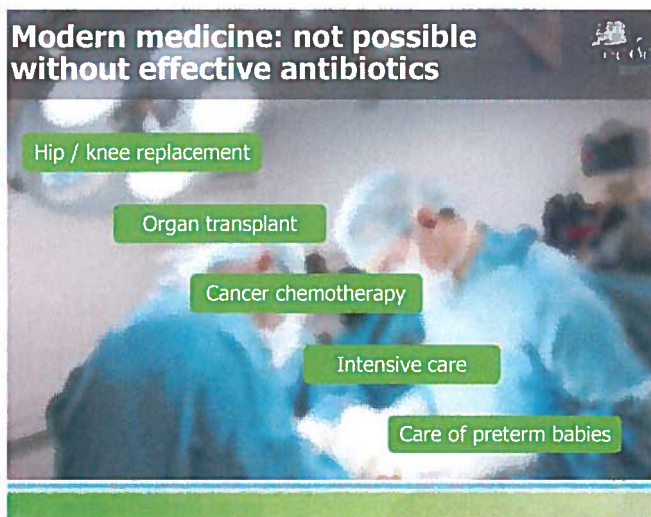


Foto: Arenda Oomen

Onderzoek op basis van een zelfbeoordeling door nationale deskundigen toont aan dat carbapenem-resistente infecties, met inbegrip van infecties met *Klebsiella pneumoniae*, in Europa een veel grotere verspreiding kennen dan bloedbaaninfecties. Wanneer andere infecties, zoals luchtweginfecties en urineweginfecties, worden meegeteld, zijn er in nagenoeg alle landen wel gevallen gerapporteerd.

En veel van deze landen melden een regionale verspreiding, interregionale verspreiding of zelfs een endemische situatie. Een nieuw ernstig probleem is de opkomst en verspreiding van carbapenem-resistente *Acinetobacter baumannii*-infecties, de zogeheten CRAB-infecties. CRAB veroorzaakt gezondheidszorg gerelateerde infecties, met name met beademing geassocieerde pneumonie en infecties van de urinewegen. Het percentage CRAB-infecties lag boven de 80% in 3 van de 18 landen die deze specifieke infectie rapporteerden (Griekenland, Italië en Roemenië). CRAB-infecties kunnen weleens de volgende grote uitdaging blijken voor veel Europese ziekenhuizen.

In het kader van het onderzoek moesten de deskundigen ook aangeven of er nationale richtlijnen waren voor het onder controle houden van carbapenem-resistente infecties. In 17 van de 38 rapporterende landen waren er nog steeds geen nationale richtlijnen. In de meeste landen die ziekenhuisuitbraken, regionale of interregionale verspreiding of zelfs een endemische situatie melden zijn deze richtlijnen al ingevoerd. Landen die slechts een enkele ziekenhuisuitbraak of sporadische infecties melden of waar geen gevallen waren en landen die geen goed overzicht van de carbapenem-resistente infecties hebben beschikken in veel mindere mate over deze richtlijnen. Ik doe daarom een klemmende oproep aan alle Europese landen om nationale richtlijnen in te voeren. Deze zijn namelijk essentieel voor ziekenhuizen die met dit type infecties worden geconfronteerd. Ze kunnen dan maatregelen nemen om de verspreiding tegen te gaan en de impact van uitbraken van carbapenem-resistente infecties tot een minimum te beperken. Kunnen we hoog resistente bacteriën, waarvan ik nu een aantal voorbeelden heb gegeven, niet onder controle houden, dan betekent dit het einde van de moderne geneeskunde. Standaardprocedures zoals heup- of knie vervanging, orgaantransplantatie, chemotherapie en intensieve zorg worden onmogelijk zonder werkzame antibiotica. Als we hoog resistente bacteriën niet weten in te dammen, dan vormen ze niet alleen een bedreiging voor ziekenhuispatiënten, maar voor de gehele maatschappij. Zelfs het World Economic Forum erkent dat de verspreiding van hoog resistente bacteriën een potentieel gevaar voor de wereldeconomie vormt.



VOORBEELDEN UITBRAGEN

Het eerste voorbeeld betreft een met CRAB besmette patiënt die van buiten de EU werd overgebracht naar de intensive care afdeling van een Frans ziekenhuis. Het gaat om een ziekenhuis dat strenge controlemaatregelen hanteert om gerepatrieerde patiënten bij opname te identificeren en te screenen en zo patiënten te isoleren bij wie carbapenem-resistente bacteriën worden aangetroffen. De CRAB-infectie bij deze patiënt werd daarom al bij de opname ontdekt. Maar ondanks deze maatregelen werden nog eens 5

patiënten met CRAB besmet. Cohortverpleging door een vast team en met niet voor andere patiënten te gebruiken apparatuur, strenge hygiënische voorzorgsmaatregelen en verantwoord gebruik van antibiotica hadden de verspreiding verder kunnen beperken.

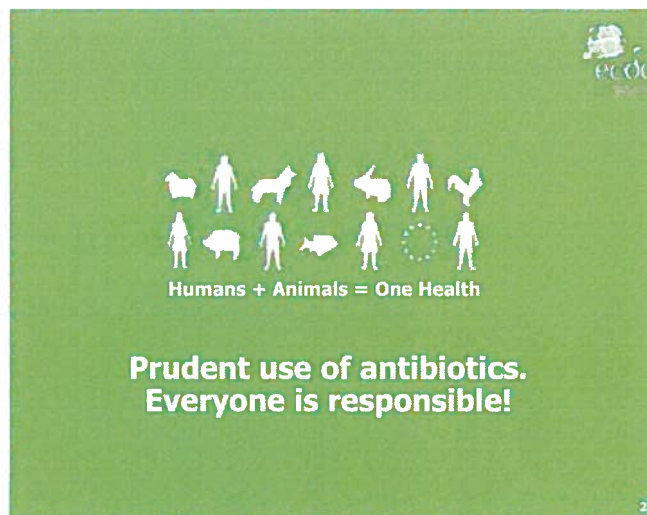
Het tweede voorbeeld betreft een grootschalige, ziekenhuis brede uitbraak van carbapenem-resistente *Klebsiella pneumoniae* in Israël. Aangezien er in het ziekenhuis al een uitbraak was toen de maatregelen werden ingevoerd, was een brede strategie vereist om de situatie binnen drie jaar onder controle te brengen. De strategie stelde op 5 belangrijke elementen:

1. een waarschuwingssysteem bij de eerste hulp;
2. bouw van een cohortzaal;
3. uitroeien van clusters;
4. kweekjes/monsters van de omgeving en de handen van het personeel;
5. beleid om carbapenem te beperken.

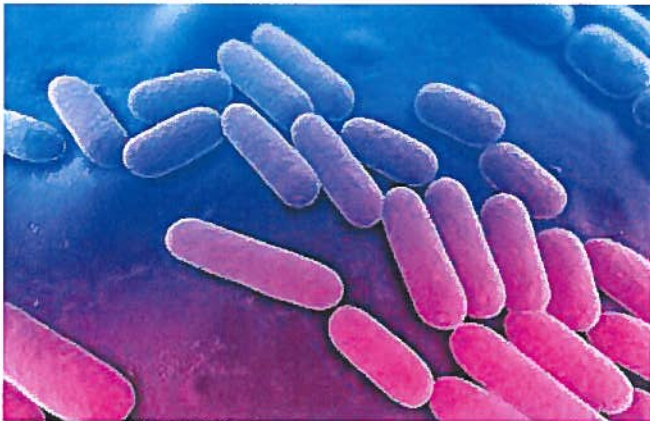
Als gevolg hiervan daalde het aantal infecties door carbapenem-resistente *Klebsiella pneumoniae* in dit ziekenhuis met meer dan een factor 10. Er zijn daarna geen gezondheidszorg gerelateerde infecties meer gediagnosticeerd. In 2011 bracht ECDC advies uit bij een risicoanalyse van de verspreiding van carbapenem-resistente infecties door het overbrengen van patiënten tussen zorginstellingen. Daarbij werd met name gekeken naar overbrenging van het ene naar het andere land.

ONE HEALTH-BEGINSEL EN ACTIEPLAN

Tezamen met infectiebestrijding is terughoudender gebruik van antibiotica de belangrijkste maatregel om de zeer verontrustende ontwikkeling en verspreiding van antibioticaresistente bacteriën af te remmen. Antibiotica worden vaak gebruikt of ingezet terwijl dat niet nodig is. Niet alleen bij mensen, maar ook bij dieren. De Europese Commissie bepleit het *One Health*-beginsel om antimicrobiële resistentie aan te pakken en de Commissie lanceerde in 2011 het *Actieplan tegen het toenemende gevaar van antimicrobiële resistentie*, waarin een holistische aanpak wordt omarmd.



Voor gezonde mensen zijn ook gezonde dieren nodig. Even belangrijk is echter dat we antibiotica op een verstandige manier gebruiken, niet alleen bij mensen, maar ook bij dieren! In 2013 publiceerde het Europees Geneesmiddelenbureau (European Medicine Agency, EMA) zijn derde rapport over het Europese toezicht op het gebruik van antimicrobiële middelen in de diergeneeskunde (ESVAC). Er werden gegevens over de verkoop van veterinaire antibiotica uit 25 verschillende landen gepresenteerd. De resultaten bevestigden dat er grote verschillen zijn tussen de landen. In een aantal landen, zoals Nederland, is het gebruik zeer hoog, terwijl er in andere, zoals Zweden en Noorwegen, veel minder wordt gebruikt.



Klebsiella pneumoniae-bacterie



Foto: Novum

Er is echter hoopgevend nieuws. In Nederland laten de recentste cijfers zien dat het gebruik van antibiotica bij dieren aan het dalen is. Het is dus wel degelijk mogelijk het tij te keren. En, zoals ik al eerder heb laten zien, nemen ook MRSA-infecties bij mensen af. Het is dus nog niet te laat.

NIET NOG MEER KWAAD AANRICHTEN

Ik refereer hierbij aan de eed van Hippocrates om “nooit iemand kwaad te doen”. Ik ben bang dat deze zinsnede soms wel eens wordt vergeten, in ieder geval bij het voorschrijven van antibiotica.

1. Verantwoord gebruik van antibiotica: alleen gebruiken wanneer nodig en je houden aan de voorgeschreven doses, frequentie en duur van de kuur. En uitsluitend op doktersvoorschrift.
2. Resistentie tegen antibiotica kan niet worden ingeperkt zonder aandacht te besteden aan infectiecontrole, met name de praktijk bij handhygiëne in zorginstellingen.
3. Er moeten nieuwe antibiotica worden ontwikkeld.

Om verantwoord gebruik van antibiotica te promoten is in 2008 de Europese Antibiotica-dag ingevoerd.

In de week van 18 november worden er jaarlijks in meer dan 40 Europese landen, waaronder alle lidstaten, activiteiten georganiseerd om verantwoord antibioticagebruik te stimuleren. ECDC werkt ook samen met zijn partners in andere regio's in de wereld, waaronder de VS, Canada en Australië. Het is van wezenlijk belang dat we samen optrekken in de strijd tegen de dreiging van antimicrobiële resistentie. We mogen niet vergeten dat we allemaal verantwoordelijk zijn voor het terugdringen van antibioticagebruik, stimuleren van verantwoord gebruik en de strijd tegen antimicrobiële resistentie. Patiënten, artsen, ouders, zorgverleners, dierenartsen, agrariërs, beleidsmakers. U en ik.

Voor meer informatie zie: www.ecdc.eu

**EUROPEAN
ANTIBIOTIC
AWARENESS DAY**



A European Health Initiative



Dilemma's rond antibioticagebruik en resistentie



Het lijkt erop dat antibiotica, vaak als wondermiddelen beschouwd, op het punt staan de eindstrijd met resistente microben aan te gaan. En elke dag ziet het er slechter uit voor deze levensreddende geneesmiddelen. Gebrek aan hygiëne, overmatig gebruik van antibiotica in zowel de menselijke geneeskunde als de intensieve veehouderij, het draagt allemaal bij aan de selectie, verspreiding en toename van resistente microben. Ook het reisgedrag van mensen en de globalisering van de handel in dieren en voedingsmiddelen dragen bij aan deze toename. Het blijkt dat landen met betere hygiëne en verstandig antibioticagebruik minder resistente microben hebben, maar ook zij kunnen niet ontsnappen aan de antibioticaresistentie crisis. Vlees, groenten, de bodem, rivieren, ze bevatten allemaal steeds meer multiresistente microben. Ook resistentie tegen carbapenem-antibiotica, de laatste verdedigingslinie, neemt nu in hoog tempo toe. Er is dringend actie nodig.

■ Rinke van den Brink

Redacteur gezondheidszorg NOS, auteur van *Het einde van de antibiotica* (De Geus 2013)



Foto: Arenda Oomen

ANTIBIOTICAMISBRUIK

De verschillende vormen van antibioticamisbruik moet een halt worden toegeroepen. Antibiotica moeten met beleid worden gebruikt om de toename en verspreiding van resistente microben te voorkomen. Ze zouden niet langer vrij verkocht mogen worden maar uitsluitend op doktersvoorschrift verkrijgbaar moeten zijn. Dat is in de westerse wereld geen probleem aangezien de toegang tot de gezondheidszorg daar goed is geregeld. Maar in de armste landen of in bepaalde afgelegen of arme regio's van ontwikkelingslanden leidt het verbieden van de vrije verkoop van antibiotica tot problemen. Mensen hebben dan wellicht geen toegang meer tot deze belangrijke geneesmiddelen en daarmee tot effectieve zorg. Dit probleem kan alleen met forse investeringen van zowel geld als menskracht worden opgelost. Verstandig gebruik van antibiotica houdt ook in dat er vaker diagnostisch getest moet worden om vast te stellen welke microbe een infectie veroorzaakt en welk resistentiemechanisme het betreft. Door meer te testen kunnen de behandelingen beter afgestemd worden waardoor er ook minder antimicrobiële resistentie wordt veroorzaakt. Ook moeten artsen niet toegeven aan patiënten die een gewone verkoudheid meteen met antibiotica te lijf willen gaan. Tot slot mag er in de intensieve veehouderij geen gebruik meer worden gemaakt van antimicrobiële middelen die voor de mens van levensbelang zijn. De laatste nog werkzame klasse antibiotica en nieuwe antibiotica zouden uitsluitend bij mensen mogen worden gebruikt. Het standaard gebruik van antimicrobiële middelen in de veehouderij moet drastisch worden teruggebracht.

VERBETEREN HYGIËNE IN ZORGINSTELLINGEN EN BIJ MENSEN THUIS

Er zijn ook dringend maatregelen nodig om de hygiëne in zorginstellingen en bij mensen thuis te verbeteren. Ook hier zijn er enorme verschillen tussen het rijke Westen en arme en ontwikkelingslanden. In India heeft het misschien niet zo veel zin te hameren op verstandig gebruik van antibiotica aangezien



Foto: Novum

honderden miljoenen mensen niet eens een wc hebben, geen aansluiting op de riolering en waterzuivering en niet over schoon drinkwater beschikken. Het gebrek aan basishygiëne is een ideale vector voor resistente en niet-resistente microben. Er is zoveel geld nodig om het gebrek aan sanitatie op te lossen, dat de oplossing een zeer lange adem vergt. In ons deel van de wereld gaat het bij gebrek aan hygiëne om heel andere zaken. Zo moet er bijvoorbeeld veel strenger gelet worden op het wassen van de handen. Het is onacceptabel dat artsen en verpleegkundigen in Nederlandse ziekenhuizen – volgens een in 2012 gepubliceerd onderzoek – in slechts 20% van de gevallen waarin ze hun handen moeten wassen dit ook daadwerkelijk doen. Onderzoek wijst uit dat Nederland niet het enige land is met dit probleem. Het budget voor schoonmaak en hygiëne in zorginstellingen staat onder grote druk aangezien veel landen (fors) willen snijden in de steeds toenemende zorguitgaven. Helaas worden hygiëne en andere vormen van infectiepreventie als kostenposten gezien, aangezien de besparingen die ermee worden behaald vaak moeilijk zijn te kwantificeren. Uitbraken van multiresistente microben zoals in het Rotterdamse Maasstad Ziekenhuis kunnen, cynisch gezegd, worden beschouwd als een geluk bij een ongeluk. Het Rotterdamse ziekenhuis kampte met een bijna twee jaar durende uitbraak van de Oxa-48 producerende *Klebsiella pneumoniae*. 118 patiënten waren dragers van de bacterie, 36 van hen overleden. Twintig patiënten ontwikkelden een OXA-48 *Klebsiella pneumoniae*-infectie. Drie patiënten overleden aan de infectie en in tien andere gevallen heeft de infectie mogelijk de dood van de patiënten veroorzaakt. Bij veertien overleden patiënten lijkt de microbe geen rol te hebben gespeeld. In negen gevallen kon de rol van de microbe niet worden vastgesteld. In totaal zijn er meer dan 7500 patiënten ten minste drie maal gescreend. De directe en indirecte kosten van deze uitbraak worden op circa 40 miljoen euro

geschat. Deze enorme kosten zijn voornamelijk toe te schrijven aan het dramatische verlies van vertrouwen bij patiënten. Zij weken voor hun behandeling uit naar andere ziekenhuizen.

ONTWIKKELING VAN NIEUWE ANTIBIOTICA

Tot slot is er dringend behoefte aan de ontwikkeling van nieuwe antibiotica. Er worden slechts een paar nieuwe antimicrobiota onderzocht. Een groot deel van het medisch-farmaceutische complex heeft zijn onderzoeks- en ontwikkelingsfaciliteiten voor antibiotica zelfs gesloten. Producten die patiënten genezen zijn minder lucratief dan middelen voor chronische ziekten, zoals diabetes. De paar farmaceutische bedrijven die nog wel actief zijn op dit gebied willen zelfs directe of indirecte financiële steun van de overheid om te kunnen blijven werken aan de ontwikkeling van antimicrobiota. Sinds een aantal jaren is er een aantal publiek-private partnerschappen om onderzoek en ontwikkeling op het gebied van nieuwe antibiotica te stimuleren. Het lijkt pervers dat ondernemingen die megawinsten boeken nu belastinggeld krijgen om nieuwe antibiotica te ontwikkelen. Helaas lijkt dat momenteel nodig te zijn. Aan de andere kant, door de ernst van de situatie moet de farmaceutische industrie haar maatschappelijke verantwoordelijkheid nemen. Een verantwoordelijkheid die verder gaat dan aandeelhouderswaarde. Het moge duidelijk zijn dat geneesmiddelen voor chronische ziekten in termen van rendement belangrijker zijn voor farmaceutische bedrijven en hun aandeelhouders. Maar let wel, ook aandeelhouders zijn potentiële patiënten en ouders en kinderen van potentiële patiënten. En op een dag hebben ook zij misschien werkzame antibiotica nodig om een infectie te bestrijden waaraan zij of hun geliefden kunnen overlijden. Publieke en private partners moeten hun verantwoordelijkheid nemen in deze urgente situatie.