

Bedrijfsleven niet geïnteresseerd in productie nieuwe antibiotica

Resistente bacterie heeft sterke troeven

Twan van Venrooij,
journalist

Correspondentieadres:
redactie@medischcontact.nl

Ook in Nederland worden sinds kort (carbapenemase-producerende) bacteriën aangetroffen, die resistent zijn tegen alle gangbare antibiotica. En de pijlpijn met nieuwe antibiotica is bijna leeg.

Recentelijk werd bekend dat in het Maasstad Ziekenhuis in Rotterdam meerdere patiënten besmet zijn geraakt met OXA-48-producerende Klebsiella-bacteriën, een soort multiresistente bacterie die in Nederland tot voor kort niet is waargenomen. De OXA-48-producerende bacterie is één van de carbapenemaseproducerende bacteriën, waaronder ook de NDM-1 'superbacterie' valt die vorig jaar veelvuldig in het nieuws was (zie kader). Al deze bacteriën kunnen een belangrijk deel van de bèta-lactam-antibiotica onschadelijk maken, inclusief de carbapenems. Bij infecties met carbapenemaseproducerende bacteriën zijn er daarom nauwelijks behandelopties meer: slechts een oud antibioticum (colistine) met veel bijwerkingen of een nieuwer middel (tigecycline) dat niet veel bijwerkingen geeft,

maar ook niet erg effectief is en waartegen makkelijk resistentie kan ontstaan.

Verspreiding

Of de in het Maasstad Ziekenhuis gevonden bacteriën zich buiten het ziekenhuis hebben verspreid, wordt momenteel door het RIVM onderzocht. Toch lijkt het zeker dat deze bacteriën in de toekomst ook in Nederland steeds vaker gevonden zullen worden, denken deskundigen zoals arts-microbioloog dr. Johan Mouton, werkzaam in het UMC St Radboud en het Canisius-Wilhelmina Ziekenhuis in Nijmegen. 'Het is niet meer een kwestie of ze zullen verspreiden. De vraag is enkel hoe snel dat zal gaan en hoe wijdverspreid dit zal zijn.' De toenemende verspreiding van ESBL-vormende bacteriën (zoals ook de Duitse EHEC-bacterie) vormt wat dit betreft een extra complicerende factor. Deze ESBL-producerende bacteriën zijn namelijk resistent tegen nagenoeg alle antibiotica behalve carbapenems, waardoor de bestrijding van ESBL-vormende bacteriën een extra selectiedruk geeft die kan leiden tot het ontstaan van carbapenemaseproducerende bacteriën.

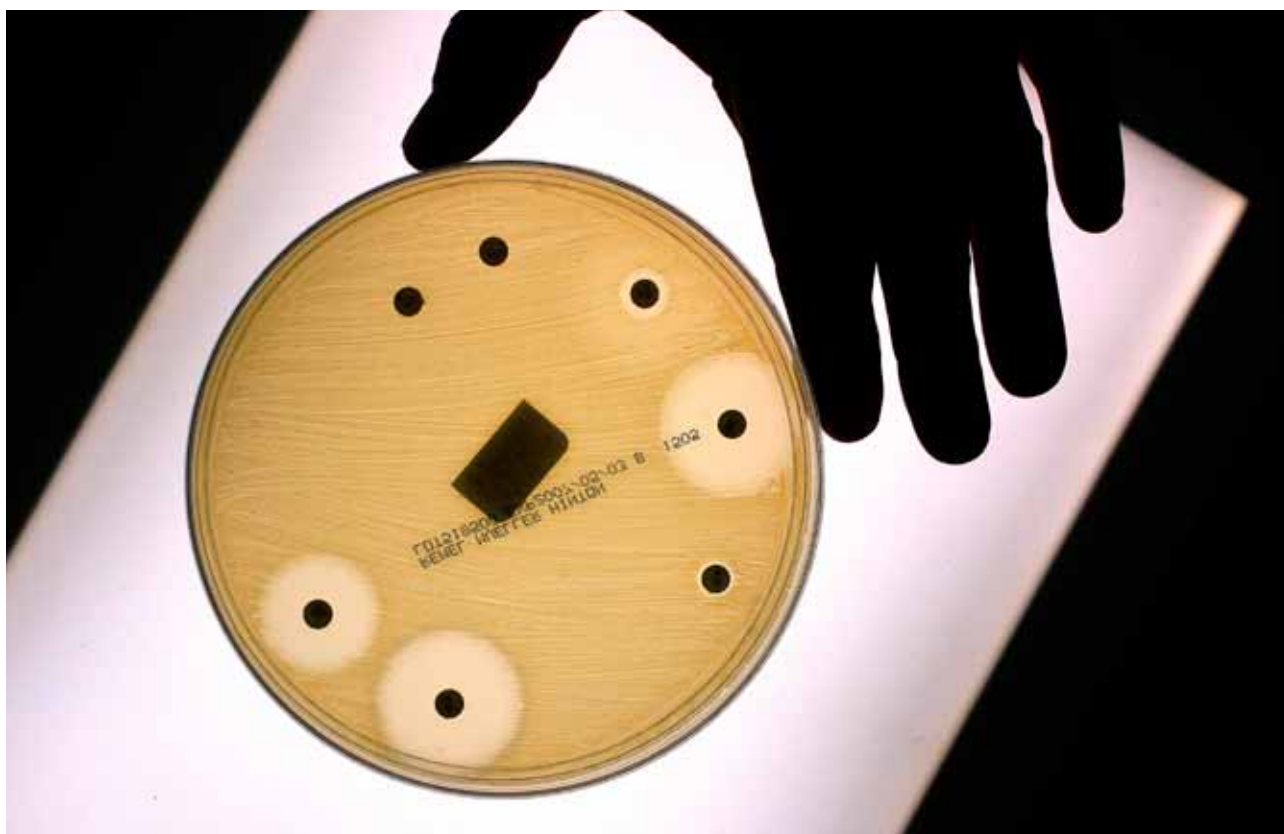
Diehards

Ook volgens dr. Maurine Leverstein-Van Hall, arts-microbioloog verbonden aan het UMC Utrecht en het RIVM, is de kans op verspreiding heel reëel. 'In principe is sprake van hetzelfde verspreidingsmechanisme als bij ESBL's en het zijn dezelfde bacteriën waarbij deze vormen van resistentie worden gezien. We weten dat in het jaar 2000 ESBL-producerende

Ongevoelig voor carbapenems

Ruim tien jaar na de introductie van de carbapenems in 1985 werden de eerste carbapenemaseproducerende bacteriën gevonden. Er zijn verschillende carbapenemase-enzymen, waaronder de *New Delhi metallo-beta-lactamase* (NDM-1), die vorig jaar uitgebreid in het nieuws was vanwege een aantal besmettingen in het Verenigd Koninkrijk, KPC (*K. pneumoniae* carbapenemases), VIM (*Verona integron-encoded metallo-beta-lactamase*), IMP (*imipenemase*) en OXA-48. De resistentiegenen kunnen zowel op het chromosoom van de bacteriën liggen, als op plasmiden die makkelijk tussen verschillende soorten enterobacteriën kunnen worden uitgewisseld.

Voor de screening op carbapenemases is sinds kort een richtlijn van de Nederlandse Vereniging voor Microbiologie beschikbaar.



Er duiken steeds meer bacteriën op die bètalactam-antibiotica onschadelijk kunnen maken.

beeld: Corbis

Overgeplaatste patiënten uit India of Griekenland vormen een potentieel gevaar

bacteriën nog maar heel sporadisch gezien werden in Nederland, terwijl het er nu op lijkt dat ongeveer 10 procent van de bevolking ESBL-vormende bacteriën bij zich draagt. Er is geen reden om aan te nemen dat dit voor de carbapenemases heel anders zal verlopen.'

In een aantal landen komen de carbapenemaseproducerende bacteriën al frequent voor. Bijvoorbeeld in Griekenland, waar ze in 2008 werden aangetroffen in 25 van de 45 ziekenhuizen die deelnamen aan een surveillancesysteem.

Ook zijn er aanwijzingen dat deze bacteriën in India alom aanwezig zijn.

(Intensive care-)patiënten die vanuit deze landen worden overgeplaatst vormen daarom een potentieel gevaar voor andere patiënten, stelt Leverstein-Van Hall, 'omdat er een

wezenlijke kans is dat zij geïnfecteerd zijn met dit soort stammen.'

Tot nu toe waren alle gevallen van carbapenemaseproducerende bacteriën die in Nederland zijn gevonden, gerelateerd aan mensen die de bacterie in het buitenland hadden opgelopen, vertelt Leverstein-Van Hall. 'Maar omdat de stam in het Maasstad Ziekenhuis in eerste in-

stantie niet is opgemerkt, heeft er verspreiding plaatsgevonden naar veel meer patiënten dan die ene patiënt die de bacterie in het buitenland heeft opgelopen.'

Verspreiding tegengaan van deze diehards is lastiger dan bijvoorbeeld het indammen van MRSA, stelt prof. John Degener, hoogleraar medische microbiologie werkzaam in het UMC Groningen. 'Staphylococcus aureus is gewoonlijk aanwezig op de huid en in de neus. Vaak leidt een behandeling van enkel de neus tot het verdwijnen van het dragerschap. Bij een resistente *Escherichia coli* is dat veel lastiger. Dit is een darmbewoner die bij iedereen aanwezig is. Hoe je dat moet aanpakken, weet eigenlijk niemand. Het enige wat je kunt doen om verdere verspreiding te voorkomen, is prudent omgaan met antibiotica en het isoleren van patiënten die positief zijn.'

Daarbij laten recente onderzoeken zien dat patiënten die geïnfecteerd zijn met multiresistente bacteriën hier nadeel van ondervinden. Marlieke de Kraker en collega's van het RIVM hebben patiënten die geïnfecteerd waren met MRSA-bacteriën of met ESBL-producerende *E. coli*'s vergeleken met patiënten met hetzelfde onderliggende lijden, maar zonder resistente bacteriën. Het bleek dat de mortaliteit onder

de met resistente bacteriën geïnfecteerde patiënten hoger was en dat zij gemiddeld langer in het ziekenhuis verblijven.

Veehouderij

Voor het resistentieprobleem als gevolg van uitbundig antibioticagebruik wordt al jarenlang gewaarschuwd. Degener schreef hier al in 1983 in zijn proefschrift over. 'De belangstelling voor het optreden van resistentie bij *E. coli*'s en voor het gebruik van antibiotica in de veterinaire geneeskunde dateert al uit de jaren zeventig', vertelt hij. 'In Engeland waren er toen al officiële rapporten van de SWANN-commissie die wezen op de onwenselijkheid van het gebruik van antimicrobiële middelen in de veehouderij. Daar heeft niemand naar geluisterd. Maar ook in Nederland is rapport op rapport verschenen, ook in opdracht van de overheid. Ook daar werd niks mee gedaan.'



'Er zijn nog steeds chirurgen die drie dagen profylaxe geven'

beeld: Gettyimages

Dat de minister nu heeft besloten dat het gebruik van antibiotica in de veehouderij in 2013 met de helft moet zijn afgenomen, vindt Degener een belangrijke stap. 'Ook is het goed dat er nu wordt gewerkt aan een soort richtlijn over hoe het nu verder moet, bijvoorbeeld wanneer er nieuwe middelen worden ontwikkeld die mogelijk niet meer geregistreerd worden voor gebruik bij dieren.' Johan Mouton maakt deel uit van een expertgroep die werkt aan het verminderen van antibioticagebruik in de veehouderij. 'Samen met de Stichting Diergeneeskundige Autoriteit (SDA) zullen we normen gaan stellen voor het gebruik van antibiotica in de veehouderij, met als doel om het gebruik te reduceren en de selectiedruk lager te maken. Ik denk dat we in Nederland, tot een paar jaar geleden, redelijk zelfgenoegzaam hebben gesteld dat het allemaal zo'n vaart niet liep bij ons en dat we het redelijk in de hand hadden. Maar je ziet dat het resistentieprobleem ook hier

dusdanige vormen begint aan te nemen dat we op onze *qui-vive* moeten zijn. We leven in Nederland niet geïsoleerd. Bacteriën houden zich niet aan grenzen, en het gebruik van antibiotica maakt dat er een selectiedruk is. Nu begint ook de politiek zich langzaam te realiseren dat dit een probleem is.'

Richtlijnen

Omdat zowel de selectiedruk in de veehouderij als in de humane geneeskunde een rol speelt bij het ontstaan van antibioticaresistentie, hameren alle drie de artsen-microbiologen op het belang van het goed gebruik van antibiotica door artsen. Dat kan soms nog beter, stelt Mouton. 'Bijvoorbeeld bij de profylaxe. Ter voorkoming van infecties wordt voorafgaand aan een operatie antibiotica gegeven. Als het goed is, is dat bij de meeste operaties een eenmalige toediening, maar er zijn in Nederland nog steeds chirurgen die drie dagen antibiotica geven. Dat is volstrekt overbodig en het vergroot de kans op het ontstaan van resistentie aanzienlijk.'

'Het is van belang dat alle ziekenhuizen de richtlijnen van onder meer de Stichting Werkgroep Antibioticaresistentie (SWAB) gaan volgen', vervolgt hij. 'Het Nationaal antibiotica-boekje wordt steeds meer gebruikt, maar nog niet door iedereen. De bedoeling is om hier zoveel mogelijk zorginstellingen bij te betrekken en dat er uiteindelijk ook een vorm van handhaving komt. Eigenlijk zou men af en toe een soort audit moeten doen. Dat is in het Canisius-Wilhelmina Ziekenhuis bijvoorbeeld net weer gedaan; in een puntprevalentieonderzoek is op één dag nagegaan wat alle patiënten aan antibiotica kregen en of dat in overeenstemming was met de richtlijnen.'

Nieuwe antibiotica

Het beter volgen van richtlijnen ter voorkoming van antibioticaresistentie is een manier om het probleem zoveel mogelijk te beperken. Maar daarmee wordt het belangrijkste probleem, het gebrek aan nieuwe antibiotica, niet opgelost. Om hiervoor een oplossing te bedenken, kwam vorig jaar een aantal deskundigen bijeen in Zweden tijdens de tweedaagse ReAct-conferentie. Mouton: 'Er is nauwelijks industrie die nog investeert in nieuwe antibiotica vanwege een gebrek aan opbrengsten. Doordat er jarenlang onvoldoende aandacht is geweest voor dit probleem, zitten we nu in een gat. Er wordt wel weer geïnvesteerd, maar de pijnlijn is op dit moment relatief droog. Tijdens de conferentie hebben we proberen te bedenken wat er moet gebeuren om de ontwik-

SAMENVATTING

- Naar verwachting zullen multiresistente carba-penemaseproducerende bacteriën steeds vaker worden aangetroffen.
- Er is nog geen zicht op nieuwe antibiotica.
- Beter gebruik van bestaande antibiotica en het opnieuw inzetten van oude antibiotica vormen een tussen-tijdse oplossing.
- Ook het voorkómen van de verspreiding van de bacteriën is van groot belang.



De geraadpleegde literatuur en websites vindt u bij dit artikel op www.medischcontact.nl.

Lees ook de column van KNMG-voorzitter Arie Kruseman op blz. 1615.

keling van antibiotica weer rendabel te laten zijn. Ik denk dat we in de toekomst bereid moeten zijn om op de één of andere manier meer te gaan betalen voor antibiotica.'

Daarbij werd tijdens de conferentie besproken hoe antibiotica beter gebruikt kunnen worden om te voorkomen dat resistentie optreedt. Dat is van veel oudere middelen niet bekend, vertelt Mouton. 'Deze medicijnen zijn lang geleden geregistreerd toen de registratie-eisen veel lager waren. Van sommige weten we helemaal niet of dit de optimale dosering is en of we een optimale behandelduur toepassen. We gaan nu een aantal onderzoeken opzetten om dit uit te zoeken.'

Mouton: 'Aan de andere kant is ook van een heleboel nieuwe middelen niet bekend wat de optimale dosering zou moeten zijn om het risico op resistentie zo laag mogelijk te maken. Er zijn aanwijzingen dat de minimale dosering die nodig is om een patiënt beter te maken, anders is dan de dosis die je nodig hebt om resistentie te voorkomen. Grof samengevat lijkt het erop dat de dosering die je nodig hebt om uiteindelijk resistentie te voorkomen, waarschijnlijk wat hoger ligt dan de dosis we nu gebruiken.'

Oude antibiotica

En mogelijk zijn er ook andere manieren waarop multiresistente bacteriën kunnen worden bestreden. Een inventarisatie van oude antibiotica gecoördineerd door de internist-infectioloog prof. Inge Gyssens, recentelijk

gepresenteerd op een microbiologiecongres, laat zien dat er antibiotica zijn die gebruikt kunnen worden voor indicaties waar ze nu niet voor geregistreerd zijn. 'Er zijn antibiotica die in een heleboel landen, inclusief in Nederland, niet te krijgen zijn, maar waarvan in het verleden wel degelijk effectiviteit is aangetoond', vertelt Mouton. 'Omdat het patent is verlopen, is het voor de industrie niet meer interessant om ze te verkopen.'

Tot er nieuwe antibiotica worden ontwikkeld, of er andere oplossingen worden bedacht, is het noodzakelijk om de verspreiding zoveel mogelijk te beperken. Dat is een coproductie tussen de verpleging die de kans op verspreiding zoveel mogelijk moet beperken en artsen-microbioloog die de resistente bacteriën moeten opmerken, stelt Leverstein-Van Hall. 'Bij het RIVM heb we de afgelopen jaren daar een surveillancesysteem voor opgezet: ISIS-AR. Daarin kijken we elke maand of dit soort bacteriën zijn gevonden. Zo is ook de bacterie in het Maasstad Ziekenhuis opgemerkt. We moeten nu in Nederland zorgvuldig nagaan wat de bron van de besmetting is. Is dat een gevolg van een buitenlandse reis of van overplaatsing uit een buitenlands ziekenhuis, dan is er geen reden tot ongerustheid. Maar als de patiënt daar niet vandaan komt, moeten we kijken of we de bron in Nederland kunnen opsporen. Het is van belang om de verspreiding zoveel mogelijk te vertragen, in de hoop dat in de tussentijd nieuwe antibiotica worden ontwikkeld.' 

praktijkperikel

De liftsleutel

De afstand tussen werkvloer – waar het eigenlijke werk in de gezondheidszorg gebeurt – en de 'dienend leiderschap' propagerende bestuurders in een academisch ziekenhuis is nog steeds erg groot, zoals blijkt uit de onderstaande e-mail die een van mijn oudere hardwerkende aiossen me vandaag stuurde:

'Bij deze even mijn ongenoegen uiten over het feit dat mensen die indruk wekken van de directie te zijn (i.e. burgerkostuum met aktetas) drager zijn van een liftsleutel!

Sta je om omstreeks 16 uur te wachten op de lift naar boven, net als een aantal patiënten en bezoekers met jou,

stopt een lift (voor naar boven) met één persoon (eerdergenoemde) die doodleuk de liftsleutel gebruikt en met een glimlach zegt: "Deze lift gaat naar beneden". Waarschijnlijk naar -2, waar zijn oversized bolide wel zal staan waarmee deze bestuurder weer op tijd naar huis kan vóór de file.'

En dan maar klagen over de volgende bezuinigingen en de werkvloer maar motiveren de patiëntenzorg nog goedkoper te maken. Met deze leiding zal het nooit wat worden. Dienend leiderschap vergt op zijn minst een voorbeeldrol.

/praktijkperikel

Webverwijzingen/literatuur

<http://www.ecdc.europa.eu/en/activities/diseaseprogrammes/ARHAI/Pages/index.aspx>

<http://www.ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/EARS-Net/Pages/index.aspx>

<http://www.eurosurveillance.org/Public/Articles/Archives.aspx?PublicationId=11561>

<http://www.rivm.nl/cib/themas/isis-ar/>

<http://www.ndm1bacteria.com/>

<http://www.swab.nl>

[http://www.swab.nl/swab/cms3.nsf/uploads/6F9140D61805A468C12577530037D22B/\\$FILE/Nethmap_2010_def.pdf](http://www.swab.nl/swab/cms3.nsf/uploads/6F9140D61805A468C12577530037D22B/$FILE/Nethmap_2010_def.pdf)