cahiers
bio-wetenschappen
en maatschappij

Antibiotica en resistentie

J. HUISMAN
A.J. DE NEELING
J.A.A. HOOGKAMP-KORSTANJE
A.H. STOUTHAMER
L.M. WIJGERGANGS
J.E. DEGENER
H.A. VERBRUGH

Cahiers Bio-Wetenschappen en Maatschappij

22e jaargang, nr. 4, december 2003

Abonnementen en bestellingen:

Stichting Bio-Wetenschappen en Maatschappij
Postbus 93402, 2509 AK DEN HAAG
Tel. 070 - 34 40 781
e-mail: bwm@nwo.nl

De cahiers verschijnen viermaal per jaar.
Van de reeds verschenen cahiers zijn de meeste uitgaven nog verkrijgbaar. Zie hiervoor de inlegkaarten in dit cahier of vraag de catalogus aan op bovenstaand adres.

De redactie van dit nummer berust bij:
prof. dr. A.H. Stouthamer
prof. dr. J. Joosse
prof. dr. D.W. van Bekkum
drs. W. van Haren
mw. drs. L.M. Wijgergangs

Het bestuur van de stichting bestaat uit:
prof. dr. D.W. van Bekkum (voorzitter)
prof. dr. H.M. Dupuis
prof. dr. J.P.M. Geraedts
prof. dr. J. Joosse
prof. dr. J.A. Knottnerus
prof. dr. W.J. Rietveld
prof. dr. D. de Wied
prof. dr. P.R. Wiepkema (penningmeester)

Coördinator is drs. W. van Haren

© Stichting Bio-Wetenschappen en Maatschappij

ISBN 90-73196-33-7

Lay-out en druk: Drukkerij Groen BV, Leiden

Cahier Antibiotica en resistentie

INHOUD

VOORWOORD 3
A.H. Stouthamer

HOOFDSTUK 1: DE STRIJD TEGEN INFECTIEZIEKTEN 4
J. Huisman

HOOFDSTUK 2: DIVERSITEIT VAN ANTIBIOTICA 13
A.J. de Neeling
• Kader: Alexander Fleming
• Kader: Wat is resistentie
• Kader: Beta-lactamasen
• Kader: Penicillineproductie in Nederland
• Kader: Geen golf van nieuwe antibiotica
• Kader: Peptide-antibiotica, P.H. Nibbering en D.W. van Bekkum

HOOFDSTUK 3: VERSPREIDING VAN RESISTENTIE 31
J.A.A. Hoogkamp-Korstanje, A.H. Stouthamer & L.M. Wijgergangs
• Kader: Antibiotica-gebruik bij dieren en volksgezondheid
A.H. Stouthamer
• Kader: Overdracht van genetisch materiaal
D.W. van Bekkum

HOOFDSTUK 4: RESISTENTIE IN DE KLINIEK 39
J.E. Degener
• Kader: Klassiek geval van resistentie-problematiek

HOOFDSTUK 5: RESISTENTIE: CULTUURVERSCHILLEN EN BELEID 44
H.A. Verbrugh

VOORWOORD

De stormachtige ontwikkeling van de antibiotica na de Tweede Wereldoorlog, alsmede het succes van vaccinatieprogramma's, hebben ervoor gezorgd dat er omstreeks 1975 een grenzeloos optimisme heerste over de mogelijkheid om alle bacteriële infectieziekten op aarde definitief uit te roeien. In het begin van de tachtiger jaren was men in de westerse wereld van mening de infectieziekten vrijwel volledig onder de knie te hebben en begon men zelfs te bezuinigen op de bestrijding ervan. Deze hoge verwachtingen zijn helaas niet uitgekomen. Een van de belangrijkste oorzaken hiervan is de resistentie die bacteriën blijken te ontwikkelen tegen antibiotica.
Aanvankelijk werd het effect hiervan gecompenseerd door het beschikbaar komen van nieuwe antibiotica. De laatste jaren komen er echter steeds minder nieuwe antibiotica op de markt en daardoor worden infecties met resistente bacteriestammen steeds moeilijker te behandelen. Vrij geregeld lezen we in de krant dat in een ziekenhuis de afdeling hartchirurgie enkele weken gesloten moet worden, omdat daar de 'ziekenhuisbacterie' MRSA (*methicillineresistente Staphylococcus aureus*) aanwezig bleek te zijn. De gevolgen van een moeilijk te bestrijden ziekteverwekkende bacterie op een afdeling met sterk verzwakte patiënten kan heel ingrijpende gevolgen hebben. Vandaar dat rigoureuze maatregelen moeten worden genomen om zo'n besmetting te elimineren.
In de meeste landen komen resistente bacteriën veel meer voor dan bij ons. Daar zijn de moeilijkheden dan ook nog groter. Wanneer we dan nog bedenken dat in de ontwikkelingslanden miljoenen kinderen per jaar overlijden aan darminfecties en dat jaarlijks ongeveer 2 miljoen mensen overlijden aan tuberculose is het niet verwonderlijk dat het optimisme van 25-30 jaar geleden heeft plaatsgemaakt voor een uiterst negatieve visie op de mogelijkheden van een effectieve bestrijding van infectieziekten. De huidige situatie wordt zelfs door veel deskundigen als zeer bedreigend ervaren. Dat blijkt bijvoorbeeld uit de titel van een symposium dat onlangs in Amsterdam is gehouden door het Genootschap ter bevordering van Natuur-, Genees- en Heelkunde: *Can mankind survive microbial resistance?*
De resistentie van bacteriën tegen antibiotica is niet alleen bijzonder interessant vanuit wetenschappelijk oogpunt, maar het is ook een belangrijk en actueel maatschappelijk probleem.
In dit cahier wordt eerst ingegaan op de omvang en diversiteit van infectieziekten vanaf het begin van de 19e eeuw. Vervolgens wordt de ontdekking van antibiotica beschreven, op welke manier ze de stofwisseling van bacteriën kunnen ontregelen en hoe resistentie tegen antibiotica tot stand komt. Verder wordt aandacht besteed aan de maatregelen die genomen zijn om het resistentieprobleem te beperken.
Het gebruik van antibiotica blijkt altijd gepaard te gaan met de ontwikkeling van resistentie. Hoe groter het gebruik, des te meer resistente bacteriën er kunnen ontstaan. Daarom wordt het gebruik van antibiotica als groeibevorderaars in de veeteelt als zeer ongewenst beschouwd en is deze toepassing in sommige landen, waaronder Nederland, al jaren verboden.
De omvang van het resistentieprobleem varieert van land tot land. In landen als België, Frankrijk en de Verenigde Staten, waar het gebruik van antibiotica veel omvangrijker is dan in Nederland, komt resistentie ook veel meer voor. Het terughoudend gebruik van antibiotica maakt dat in ons land en in de Scandinavische landen de problemen in de kliniek nog meevallen. Er zijn richtlijnen voor een doelmatig gebruik van antibiotica opgesteld voor de medische professie. Dat heeft ertoe geleid dat antibiotica veel minder vaak worden voorgeschreven. Ook worden er allerlei maatregelen genomen om de verspreiding van resistente bacteriën tegen te gaan. Via een surveillancesysteem wordt het vóórkomen van resistente bacteriën onder de Nederlandse bevolking nauwlettend in de gaten gehouden.
Geconcludeerd kan worden dat de maatregelen die tot dusverre zijn genomen goed gewerkt hebben. Zoals er 25-30 jaar geleden geen reden was voor het grenzeloos optimisme over de mogelijkheden van bestrijding van infectieziekten met antibiotica is er nu geen reden tot een overmatig pessimisme.

A.H. Stouthamer

1 De strijd tegen infectieziekten

J. HUISMAN

__J. Huisman__ studeerde in Leiden, waar hij in 1954 zijn artsdiploma behaalde en in 1959 promoveerde op een vergelijking van twee pokkenvaccins. Na enkele jaren bij de hygiënische dienst van de Koninklijke Landmacht, werd hij hoofd van de Afdeling Infectieziekten, Hygiëne en Quarantaine van de Rotterdamse GG en GD. In 1981 werd hij benoemd tot buitengewoon hoogleraar in de Algemene Hygiëne aan de Technische Universiteit te Delft en in 1988 tot bijzonder hoogleraar in de Epidemiologie en Bestrijding van Infectieziekten aan de Erasmus Universiteit te Rotterdam. Sinds 1993 is hij met emeritaat.

Inleiding

Besmettelijke ziekten (synoniem infectieziekten) worden veroorzaakt door levende wezens. De meesten zijn micro-organismen (microben), die zo genoemd worden omdat ze zo klein zijn dat ze alleen met behulp van de microscoop kunnen worden waargenomen. De belangrijkste ziekteverwekkende microben zijn virussen, bacteriën, schimmels en protozoën. Protozoën zijn ééncellige diertjes waarvan de pantoffeldiertjes,de amoeben en de malariaparasieten de bekendste zijn. Er zijn ook infectieziekten die door grotere dieren worden veroorzaakt zoals wormen en mijten. Hoewel dit cahier antibiotica en resistentie als onderwerp heeft, en antibiotica voornamelijk voor de behandeling van bacteriële infecties worden gebruikt, worden dit hoofdstuk ook andere dan bacteriële infectieziekten ter sprake gebracht.

Trouwe metgezellen

Zolang de mensheid bestaat zijn infectieziekten zijn trouwe metgezellen. In de Oudheid en de Middeleeuwen bijvoorbeeld kwam melaatsheid in Europa en Azië (lepra) op grote schaal voor. Nauwkeurige gegevens over de omvang van deze besmettelijke ziekte in deze perioden zijn niet bekend. We weten wel dat er in de Middeleeuwen in Europa ruim twintigduizend leprozerieën bestonden, waarbij honderdduizenden leprapatiënten geïsoleerd werden ‘verpleegd’. Een ander voorbeeld is de pest die bekend stond als de zwarte dood. Alleen al in Europa is in de 14^{e} eeuw een kwart van de bevolking (naar schatting ongeveer 25 miljoen mensen) door de pest ten grave gevoerd.
Over de oorzaak en verspreiding van infectieziekten zijn in de loop van de eeuwen veel verschillende ideeën en theorieën geformuleerd. Een eerste stap in de goede richting is gezet door de Londense geneesheer John Snow, nog voor de ontdekking van bacteriën als ziekteverwekkers. Tijdens de cholera-epidemie van 1854 constateerde hij een concentratie van ziektegevallen in de

Plattegrond van Londen waarop Snow het aantal cholerapatiënten en hun woonplaats met streepjes aangaf.
Bron: The Oxford Illustrated Companion of Medicine.

buurt van bepaalde publieke drinkwaterpompen. Dat bracht hem op de gedachte dat de ziekte verspreid werd via het drinkwater, dat, zoals we nu weten, vervuild was met menselijke uitwerpselen. Het verhaal gaat dat de epidemie ten einde liep nadat hij de zwengel van de waterpomp in Broad street, waar zich een ziektehaard bevond, had laten verwijderen. Hiermee was het eerste aanknopingspunt over de verspreiding van infecties gevonden.

Kraamvrouwenkoorts

Ook de bevindingen van de Oostenrijkse arts Semmelweiss in 1846 zijn van onschatbare waarde geweest voor de bestrijding van infecties. Een andere infectieziekte met dramatische gevolgen was namelijk de kraamvrouwenkoorts, die destijds een hoge sterfte veroorzaakte. Semmelweiss was namelijk werkzaam in het Algemeines Krankenhaus te Wenen waar destijds één van de grootste kraamklinieken van Europa was gevestigd met 5000 bevallingen per jaar. In die tijd werden de kraamklinieken overal geteisterd door epidemieën van een uiterst besmettelijke ziekte gepaard gaande met hoge koorts. Bij sommige uitbraken werden bijna alle vrouwen besmet en de sterfte kon oplopen tot 50%. Het viel Semmelweiss op dat de ziekte veel meer voorkwam in zalen waar de geneeskundestudenten de bevallingen begeleidden dan in de zalen waar de vroedvrouwen werkzaam waren. In tegenstelling tot de vroedvrouwen waren de studenten tevens belast met het verrichten van lijkschouwingen en werkten ze met kadavers in de snijzaal. Nadat Semmelweiss desinfectie van de handen met een chlooroplossing verplicht had gesteld voordat men aan de bevalling begon, daalde de sterfte aan kraamvrouwenkoorts spectaculair. Dit is het eerste voorbeeld van het nut van ‘antisepsis’ (ontsmetting) als bestrijding van een besmettelijke ziekte.

Besmette waterput. Satirische houtsnede uit de collectie van William Helfand 1866, New York

De methode van Semmelweiss kreeg helaas weinig aanhang onder zijn collega's. Pas na 1865, toen de chirurg Joseph Lister in Glasgow aantoonde dat antiseptische operatietechnieken wondinfecties kunnen voorkomen, zijn ontsmetting en steriliteit in ziekenhuizen algemeen ingevoerd.

Infectieziekten in de 19e en 20e eeuw

In de 19e eeuw waren de hygiënische omstandigheden overal nog erbarmelijk slecht. Het drinkwater was onbetrouwbaar en de rioleringssystemen waren uiterst primitief. Dit had onder andere een zeer hoge zuigelingensterfte tot gevolg. In de periode 1855–1859 bedroeg deze zuigelingensterfte in Amsterdam 23,3 procent en landelijk was dit percentage niet veel beter. Dat betekent dat bijna één op de vier kinderen stierf vóór het einde van het eerste levensjaar. Een belangrijk deel van deze zuigelingensterfte werd veroorzaakt door diarree, als gevolg van microbiële ziekteverwekkers in water en voedsel. Ook voor alle andere leeftijdsgroepen waren infectieziekten een zeer belangrijke doodsoorzaak: in 1880 bedroeg de levensverwachting slechts 40 jaar.

Edward Jenner en de pokken vaccinatie. Engelse spotprent uit 1802.

Cholera

Met de opkomst van de stoomscheepvaart verspreidde cholera zich vanuit de stroomgebieden van de grote rivieren in het voormalige Brits-Indië. De ziekte begon zijn opmars naar Europa niet alleen via schepen maar ook via karavanen over land. Ook Nederland is in de 19e eeuw een aantal malen geteisterd door cholera met duizenden doden als gevolg. De laatste (en grootste) epidemie heerste in 1866–1867, toen ruim twintigduizend mensen aan deze ziekte overleden. Pas toen het inzicht ontstond dat cholera voornamelijk veroorzaakt werd door besmet drinkwater (en niet door 'kwade dampen'), is men ook in ons land begonnen met de aanleg van betrouwbare drinkwatervoorzieningen. Hierdoor is cholera als epidemische ziekte uit ons land verdwenen. Ook de identificatie van de bacterie die cholera veroorzaakt door Robert Koch in 1883, maakte het gemakkelijker de ziekte onder controle te krijgen.

Pokken

Het is niet bekend sinds wanneer het pokkenvirus al in Nederland voor is gekomen. Zeker is wel dat in de loop der eeuwen tienduizenden aan de ziekte zijn gestorven. Veel van de overlevenden moesten verder 'pokdalig' door het leven gaan, hetgeen met name voor vrouwen en meisjes een bijzonder angstaanjagend gezicht was. Deze gevreesde infectieziekte kende een sterfte van 30 procent waarbij alle sociale klassen werden getroffen. In het begin van de 18e eeuw zijn in Europa de eerste pogingen ondernomen om mensen preventief in te enten met pus afkomstig van patiënten waarbij de ziekte een mild verloop had. Deze methode is in 1721 geïntroduceerd door Lady Montague, de echtgenote van de Britse ambassadeur in Constantinopel (tegenwoordig Istanbul). Daar werd deze oorspronkelijk uit China afkomstige methode al vele eeuwen in praktijk gebracht. De behandeling was echter zeer gevaarlijk aangezien op deze manier dikwijls de ziekte zelf werd overgebracht.

De weg die moest worden afgelegd alvorens de volledige uitroeiing van pokken werd gerealiseerd bleek lang en bochtig. De laatste grote pokkenepidemie die grote steden van Europa heeft getroffen, vond plaats in 1871–1872. Het aantal sterfgevallen bedroeg alleen al in ons land ruim twintigduizend. Er bestaat geen effectieve therapie tegen deze ernstige infectieziekte. Wel is er een goed vaccin beschikbaar dat gebaseerd is op het veel mildere koepokkenvirus (voor meer details zie verderop onder het kopje 'vaccins'). Uiteindelijk heeft een wereldwijde aanpak onder auspiciën van de Wereld Gezondheidsorganisatie (WHO) geleid tot het verdwijnen van de aardbodem van deze ziekte (1980). Het pokkenvirus komt in het 'wild' niet meer voor, maar ligt (naar we hopen) 'veilig' opgeslagen in een tweetal laboratoria in de Verenigde Staten en in Rusland.

Een pentekening van een vrouwensanatorium in de eerste helft van de vorige eeuw, waar patiëntes met tuberculose verpleegd werden (Bron: KNCV-Tuberculosefonds).

Tuberculose

Evenals pokken heeft tuberculose (ook wel de ‘tering of tbc) de mensheid duizenden jaren geteisterd. Nauwkeurige gegevens over de 19e en de 20e eeuw zijn pas voor een deel bekend. Vooral in de 19e eeuw wordt tuberculose beschreven in romans (David Copperfield van Charles Dickens) en in opera’s. De ziekte werd destijds in verband gebracht met een ‘wild’ leven, een temperamentvolle aard en erfelijke belasting zoals bij de heldin Mimi in de opera La Bohème van Puccini. Maar ook met armoede, slechte huisvesting en besmetting zoals bij Violetta in La Traviata van Giuseppe Verdi. Vooral in de 19e eeuw was tuberculose als gevolg van de armzalige huisvesting en de ondervoeding van grote delen van de bevolking nog steeds een zeer belangrijke doodsoorzaak, zowel van jonge kinderen als van volwassenen.
De jaarlijkse sterfte aan tuberculose is voor de periode 1750–1850 beschreven met ongeveer 600 gevallen per honderdduizend inwoners, maar dat is ongetwijfeld een ernstige onderschatting. Daarna is door het stijgen van de welvaart een verbetering opgetreden en daalde de sterfte aan tuberculose tot ongeveer 200 gevallen per honderdduizend per jaar.
Hoe besmettelijk deze ziekte is, blijkt uit de Nederlandse cijfers over het jaar 1910. 100 procent van de 20-jarigen in ons land bleek toen te zijn geïnfecteerd, maar gelukkig werden de meesten niet ziek. Dit besmettingspercentage was in 1990 gedaald tot 0,3 procent. Het aantal klinische tuberculosegevallen daalde in die periode ook zeer sterk, met uitzondering van een piek tijdens de Tweede Wereldoorlog. Op dit moment is er weer een lichte stijging te zien als gevolg van de immigratie van mensen afkomstig uit landen waar nog veel tuberculose voorkomt.
Sinds de zestiger jaren van de vorige eeuw zijn er doeltreffende antibiotica beschikbaar tegen de ‘witte pest’, maar tuberculose behoort met 2 miljoen slachtoffers per jaar nog steeds tot de meest omvangrijke besmettelijke ziekten van deze tijd.

Doorbraken

Behalve de vaccinatie tegen pokken zijn in de 19e eeuw nog geen effectieve middelen beschikbaar voor de preventie en therapie van infectieziekten. Pas aan het eind van de 19e en vooral in de 20e eeuw hebben zich grote doorbraken voorgedaan in de vorm van de ontwikkeling van vaccins, antibiotica en antivirale middelen.
De belangrijkste ontdekkingen die aan deze doorbraken ten grondslag lagen zijn van de Duitse arts en bacterioloog Robert Koch (1843-1910) en de Franse scheikundige Louis Pasteur (1822-1895). De grote verdiensten van Pasteur liggen op het terrein van algemeen bacteriologische principes en vaccinaties. De verdiensten van Koch zijn voornamelijk de precieze formulering van de karakteristieken van infectieziekten en natuurlijk zijn ontdekking van de verwekkers van tuberculose en cholera.

De Bestrijding van Infectieziekten

Eliminatie van de Besmettingsbron	Onderbreking van de Besmettingsweg	Bescherming van de Gevoelige populatie
1. Isolatie van bronnen (quarantaine, sanatoria) 2. Behandeling van bronnen 3. Bij dieren: ruimen (o.a. mond- en klauwzeer: MKZ)	o.a. 1. Schoon water en voedsel 2. Condoomgebruik	1. Voorlichting 2. Hygiëne 3. Vaccinatie 4 Profylaxe met geneesmiddelen

Hygiëne

Ondanks het ontbreken van gerichte preventie en behandeling was er in de 19e en begin 20e eeuw al een daling te zien in de ziekte- en sterftestatistieken van een aantal belangrijke besmettelijke ziekten. Behalve voor pokken – waartegen in de 19e eeuw al werd gevaccineerd – moet deze daling worden toegeschreven aan een verbetering van de hygiëne als gevolg van een betere huisvesting. Ook een verbeterde voedingstoestand en vooral schoon drinkwater speelden hierbij een heel belangrijke rol. Een stijging van de welvaart als uitvloeisel van de eerste industriële revolutie heeft al deze zaken mogelijk gemaakt. Pas later in de 20e eeuw hebben allerlei nieuwe medische interventies een belangrijke en onmisbare bijdrage geleverd aan de verdere vooruitgang van de volksgezondheid.

Vaccins

In 1798 publiceerde Edward Jenner, een plattelandsarts in het Engelse Gloucestershire, op eigen kosten de resultaten van zijn onderzoek omtrent de bescherming tegen pokken door enting met 'koepokstof' ('vacca' is het latijnse woord voor koe: vandaar de term 'vaccinatie'). Eerder had de *Royal Society* zijn manuscript afgewezen omdat men het niet voldoende wetenschappelijk onderbouwd achtte. Onder veehouders heerste al langer het geloof dat melkers die aan hun handen besmet waren geraakt met de veel onschuldiger koepokken, niet ziek werden tijdens een pokkenepidemie. Jenner heeft deze gevallen jarenlang in zijn praktijk verzameld en op basis hiervan de eerste vaccinatie uitgevoerd. Daartoe bracht hij pus uit een (koe)pok afkomstig van een melkster in de huid van een 8-jarige jongen uit zijn praktijk. Enkele weken later besmette hij de jongen met mensenpokken. Behalve een voorbijgaande ontsteking op de plaats van de inenting ontwikkelde de jongen geen ziekteverschijnselen. Ondanks de scepsis die aanvankelijk in medische kringen werd geuit, vond de vaccinatie met koepokstof snel ingang.

Bijna een eeuw later lukte het Pasteur tegen hondsdolheid (rabiës) te vaccineren met een verzwakt levend virus, en ontwikkelde hij een vaccin tegen miltvuur (anthrax) bestaande uit verzwakte bacterien. Sindsdien zijn er tegen veel infectieziekten goed werkzame vaccins gemaakt en is vaccinatie het belangrijkste middel geworden in de strijd tegen infectieziekten. Zoals gezegd zijn pokken inmiddels officieel wereldwijd uitgeroeid verklaard door de Wereld Gezondheidsorganisatie (WHO) in 1980. De complete eliminatie van kinderverlamming, veroorzaakt door het poliovirus, verwacht men in 2005 en die van mazelen in 2020. Anno 2003 krijgen Nederlandse kinderen een tiental vaccins toegediend in hun vroege jeugd.

De meeste vaccins bevatten de ziekteverwekkende micro-organismen (of delen daarvan) die of zijn geïnactiveerd of zodanig zijn bewerkt dat ze geen ziekte meer

Vaccinaties zoals deze momenteel gegeven worden in het Nederlandse Rijksvaccinatieprogramma (Bron: Ministerie van VWS)

Vaccins	Bescherming tegen	Leeftijd toediening
DKTP	Difterie, kinkhoest, tetanus, polio	2,3,4,11 maanden
Hib	Infectie met Haemophilus Influenzae type b (kan hersenvliesontsteking veroorzaken)	2,3,4,11 maanden
Hep B	Hepatitis B-infectie (geelzucht)	2,4,11 maanden*
MenC	Meningokokken C-infectie (kan hersenvliesontsteking veroorzaken)	14 maanden
BMR	Bof, mazelen, rubella (rode hond)	14 maanden, 9 jaar
DTP	Difterie, tetanus, polio	4, 9 jaar
aK	(acellulair) kinkhoest	4 jaar

* Alleen voor kinderen van ouders uit landen waar veel hepatitis B voorkomt

kunnen veroorzaken. Na de inenting treedt er een afweerreactie op die resulteert in immuniteit onder meer door de vorming van antistoffen in het bloed tegen de betreffende ziekteverwekker. Het lukt helaas lang niet altijd op deze manier een effectief vaccin te maken. Tegen eencellige dierlijke ziekteverwekkers zoals de veroorzakers van amoebendysenterie en malaria is het tot op heden bijzonder moeilijk gebleken.

Antibiotica

Antibiotica hebben als geen ander geneesmiddel bijgedragen tot de daling van de sterfte ten gevolge van bacteriële infectieziekten als longontsteking, tuberculose, hersenvliesontsteking en bloedvergiftiging. Aangenomen wordt dat de gemiddelde levensverwachting door de invoering van antibiotica in de ontwikkelde landen met ongeveer acht jaar is toegenomen. Antibiotica zijn in principe stoffen die door micro-organismen worden geproduceerd. Veel antibiotica kunnen ook synthetisch worden geproduceerd. Chemotherapeutica zijn chemisch bereide stoffen met een antimicrobiële werking. Gedurende de laatste jaren is in de medische microbiologie de term chemotherapeutica steeds meer in onbruik geraakt. Daarom zullen in de volgende hoofdstukken alle antimicrobiële geneesmiddelen worden aangeduid als antibiotica.
Het eerste antibioticum (penicilline) is door Alexander Fleming in 1928 ontdekt (zie hoofdstuk 2) en wordt sinds de veertiger jaren van de vorige eeuw op grote schaal toegepast.

Antivirale middelen

Middelen die werkzaam zijn tegen virussen (antivirale middelen) zijn slechts mondjesmaat en zeer moeizaam ontwikkeld. Dit is met name te wijten aan de nauwe relatie die bestaat tussen virus en gastheercel. Het virus dat de voorzieningen van de geïnfecteerde cel nodig heeft om zichzelf te vermeerderen, maakt als het ware deel uit van de stofwisseling van de cel die het heeft geïnfecteerd. Een effectief middel tegen het virus is daardoor vaak ook schadelijk voor de cel. Een van de meest effectieve antivirale middelen is Acyclovir®, werkzaam tegen bepaalde herpes virussen (o.a. koortsuitslag veroorzakende virussen) met minimale schade aan de lichaamscellen. Inmiddels is ook een aantal antivirale middelen ontwikkeld tegen HIV (Human Immunodeficiency Virus) dat Aids veroorzaakt. Omdat met deze middelen een volledig eliminatie van HIV niet kan worden bereikt, moeten ze voortdurend worden gebruikt.

Optimisme

De opmars van antibiotica, antivirale middelen en vaccins heeft er toe geleid dat er in de tweede helft van de vorige eeuw een wijd verbreid optimisme is ontstaan over de mogelijkheden om de belangrijkste infectieziekten *definitief* onder controle te krijgen. De beroemde Australische immunoloog MacFarlane Burnet (Nobelprijs voor Geneeskunde in 1960), merkte daarover in het medische tijdschrift The Lancet in 1953 al op dat, gezien deze ontwikkelingen, fundamenteel onderzoek naar micro-organismen en de ziekten die zij veroorzaken *'could stop today without influencing the current process by which all the main infection diseases are disappearing'.* Begin jaren tachtig van de vorige eeuw heerste overal in de Westerse wereld het idee dat infectieziekten zo goed als uitgebannen waren en werden de fondsen voor de bestrijding ervan op een laag pitje gezet.

Nieuwe infectieziekten

Dacht men eind vorige eeuw infectieziekten grotendeelsonder controle te hebben, het tegendeel blijkt thans waar te zijn. Volgens de laatste cijfers van de Wereld Gezondheidsorganisatie (WHO), sterven er wereldwijd

jaarlijks 15 miljoen mensen aan infectieziekten. De meeste slachtoffers vallen uiteraard in de ontwikkelingslanden en onder kinderen. Een aanzienlijk deel van deze ziekten wordt veroorzaakt door besmet water en voedsel. Een blik dichterbij huis leert ook dat infectieziekten die in Europa als 'bedwongen' werden beschouwd, weer terug kunnen keren als de preventieve gezondheidszorg in de knel komt. In Oost-Europese landen is het vóórkomen van ziekten als difterie en tuberculose namelijk weer sterk toegenomen.
Ook steken regelmatig nieuwe infectieziekten de kop op. HIV, Ebola, BSE, de veteranenziekte en zeer recent SARS zijn algemeen bekend en gevreesd geworden. Bovendien is gebleken dat goed werkende behandelingsmethoden van reeds bekende infectieziekten niet altijd effectief blijven. Dit geldt met name voor de ontwikkeling van resistentie door bacteriën tegen antibiotica.
Niet-medische ontwikkelingen waardoor het vóórkomen van infectieziekten ook bij ons toch weer toeneemt zijn onder andere: de vergrijzing, de 'seksuele revolutie', de immigratie, de sterk toegenomen mobiliteit van de bevolking, de opkomst van de bio-industrie en de toename van het aantal personen met een sterk verminderde immunologische afweer (o.a. HIV-patiënten, kankerpatiënten tijdens chemokuur, transplanatiepatiënten). Ook de ontwikkeling van biologische wapens vormt opnieuw een mogelijke bedreiging.

Het beste voorbeeld van zo'n nieuwe opkomende infectieziekte is natuurlijk het door HIV veroorzaakte Aids. HIV is zeer waarschijnlijk oorspronkelijk afkomstig van Afrikaanse apen. Het is vooral deze infectieziekte die nog eens onomstotelijk bewijst dat onze strijd tegen infectieziekten nog lang niet is gestreden, laat staan overwonnen. Bij afwezigheid van de thans mogelijke effectieve anti-HIV therapie sterft 80 tot 90 procent van de geïnfecteerden binnen drie tot vijf jaar, een situatie die helaas nog in grote delen van de wereld bestaat. Het geschatte aantal HIV-geïnfecteerden in de wereld bedroeg in 2002 ruim veertig miljoen personen, die vooral in Afrika ten zuiden van de Sahara en in Azië wonen. De ziekte wordt van mens op mens overgedragen door: seksueel contact, door het meermalig gebruik van besmet injectiemateriaal door drugsverslaafden, via transplantatie van geïnfecteerde weefsels of organen en via de moeder op haar ongeboren kind.
Aids-patiënten hebben een verlaagde weerstand tegen andere infectieziekten en deze zogenaamde secundaire infecties, waaronder tuberculose, vormen een belangrijke doodsoorzaak. Door gebruik van antibiotica ter bestrijding van tuberculose, komen bij Aids-patiënten multiresistente tuberkelbacteriën frequent voor. Zo draagt Aids dus ook bij aan de verspreiding van antibiotica resistentie.
Sinds het begin van de jaren negentig van de vorige eeuw is er een antivirale behandeling beschikbaar die vanwege de hoge kosten vooralsnog voornamelijk in 'rijke' landen kan worden toegepast. Het probleem van resistentie tegen deze antivirale middelen ligt echter op de loer. Daarnaast heeft het idee dat Aids een 'behandelbare' chronische infectie is geworden geleid tot een zeer ongewenste veronachtzaming van de preventie (onder andere minder 'veilig vrijen' door minder consequent condoomgebruik). De toename van het aantal HIV-geïnfecteerden in ons land in het jaar 2002 met maar liefst 45 procent en het feit dat onder de nieuwe gevallen ook veel heteroseksuelen zijn, is zeer verontrustend te noemen. Na een periode waarin ook in ons land de HIV-epidemie beheersbaar leek op een relatief laag niveau, moet nu weer voor een opleving van de epidemie worden gevreesd.

Tot slot

De last van infectieziekten is de afgelopen twee eeuwen (met name in de westerse wereld) enorm afgenomen.
Dit is vooral een gevolg van verbeterde hygiëne, de ontwikkeling van vaccins en de ontdekking van antibiotica. Infectieziekten vormen echter nog steeds een belangrijk probleem voor de volksgezondheid en de ontwikkeling van resistentie tegen antibiotica speelt daarbij een grote rol. In de volgende hoofdstukken meer hierover.

Greta Garbo als Camille stervende aan tuberculose met Robert Taylor in de film Camille van 1937. Deze film was evenals de opera La Traviata (1853) van Verdi gebaseerd op het toneelstuk “La Dame aux Camelias” van Alexandre Dumas Fils.

2 Diversiteit van antibiotica

A.J. DE NEELING

A.J de Neeling *studeerde biologie aan de Vrije Universteit te Amsterdam en promoveerde in 1982 aan diezelfde universiteit. Sinds 1983 is hij werkzaam bij het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM). Hij leidt daar het project 'Resistentie tegen Antibiotica' bij het Laboratorium voor Infectieziektediagnostiek en Screening (LIS).*

Inleiding

Vijfenzeventig jaar geleden, in 1928, ontdekte Alexander Fleming in het laboratorium van het St. Mary Ziekenhuis in Londen het eerste antibioticum: penicilline. Hij was echter niet in staat de actieve verbinding te zuiveren. Pas in 1940 lukte het de Britse onderzoekers Florey en Chain werkzaam in Oxford genoeg penicilline te produceren om er de eerste patiënten mee te behandelen. Penicilline was een medisch wonder van de eerste orde, zeker toen in het begin van de Tweede Wereldoorlog bleek dat het ook werkte bij wondinfecties, tot dan toe de 'greatest wartime killer'. In de daarop volgende jaren ontstond een ware jacht op antibiotica. Men slaagde erin vele tientallen verschillende antibiotica te isoleren uit verschillende schimmels en bacteriën. Na opheldering van de chemische structuren van diverse antibiotica kon men vervolgens de synthese van afgeleiden (derivaten) ter hand nemen en op die manier veel nieuwe middelen aan het antibacteriele arsenaal toevoegen. Nieuwe, beter werkzame of minder toxische antibiotica vervingen op deze manier de meeste middelen van het eerste uur. Samen met de antibacteriële chemotherapeutica, die men tegenwoordig ook tot de antibiotica rekent, zijn er wel honderd van dergelijke geneesmiddelen in gebruik. Door de grote verscheidenheid van ziekteverwekkende bacteriën werkt een bepaald antibioticum meestal of het beste of zelfs exclusief tegen één groep van bacteriën. In het ideale geval zou men vooraf de ziekteverwekker moeten isoleren en bepalen voor welk antibioticum deze bacterie gevoelig is, alvorens een antibioticum toe te passen. In de praktijk is dat echter lang niet altijd mogelijk omdat enerzijds de identificatie te lang duurt en het ziekteproces intussen voortschrijdt waardoor niet langer gewacht kan worden of anderzijds dat geen identificatiemethode beschikbaar is.

Tabel 1: Indeling van de belangrijkste antibiotica

Werkingsmechanisme	Onderverdeling	Vertegenwoordigers
Verstoring van de celwand synthese	Beta-lactam antibiotica Glycopeptiden	penicillines, cefalosporines, carbapenems vancomycine
Remming van eiwitsynthese		tetracycline, aminoglycosiden, macroliden, chlooramphenicol en linezod
Remming van de DNA synthese	Remmers van foliumzuursynthese Chinolonen	sulfonamiden, thrimethoprim ciprofloxacine

Dan geeft men antibiotica waarvan de ervaring heeft geleerd deze bij de ziekteverschijnselen in kwestie het meest effectief zijn. Deze zogenaamde 'breed-spectrum' antibiotica zijn daarom populair.

Indeling antibiotica

Antibiotica kunnen worden ingedeeld op basis van hun structuur, hun werkingsmechanisme of aangrijpingspunt in de bacterie. In dit hoofdstuk is gekozen voor de indeling naar werkingsmechanismen. Deze zijn globaal aangegeven in de bovenstaande Tabel 1.

Bij iedere groep wordt in de hoofdtekst ook aangegeven hoe de resistentie tegen debetreffende antibiotica tot stand komt. Zoals uit Tabel 2 blijkt zijn er veel uiteenlopende methoden bekend waarmee bacteriën kunnen ontsnappen aan de schadelijke werking van antibiotica.

Tabel 2

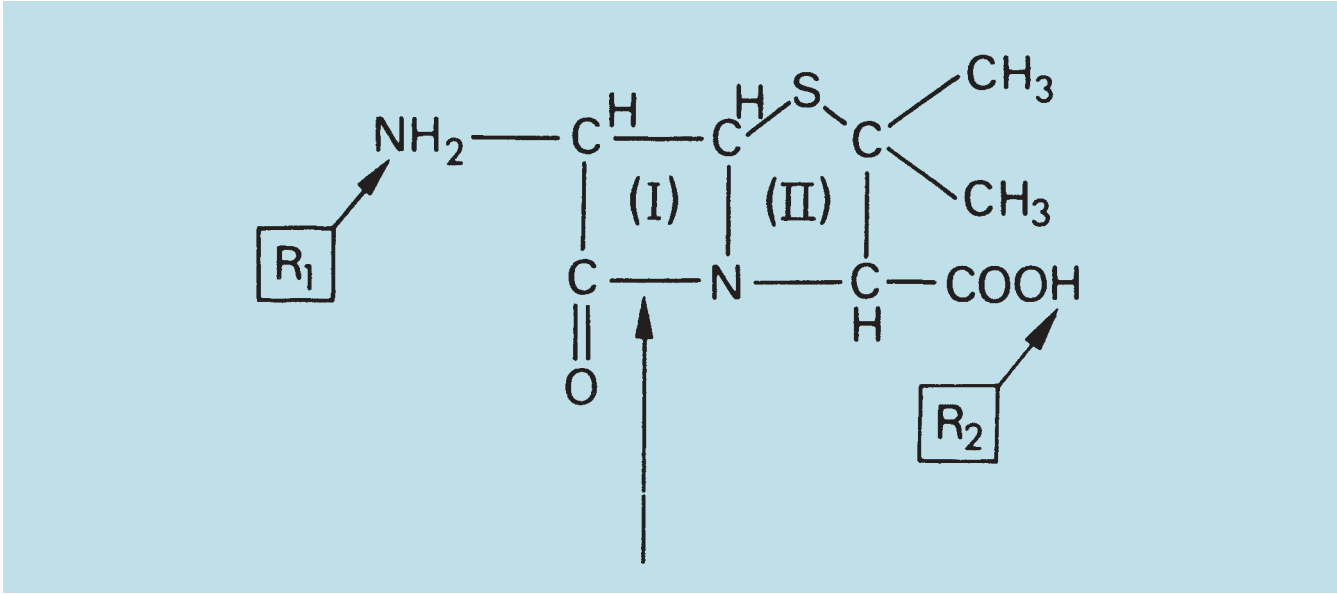
DIVERSITEIT VAN RESISTENTIE MECHANISMEN	
Mechanisme	**Voorbeelden**
inactivering of destructie van het antibioticum	penicilline resistentie door beta-lactamase
impermeabele celwand	aminoglydoside resistentie van streptococcen
verandering van het aangrijppunt	penicilline resistentie door verlies van penicilline bindende peptiden
verandering in metabolisme	sulfonamide resistentie door gebruik van folinezuur uit het milieu

Resistentie tegen antibiotica kan van nature aanwezig zijn. In dat geval zijn alle stammen van een bepaalde bacteriesoort resistent.
Verworven resistentie treedt op in bacteriestammen die oorspronkelijk gevoelig waren tegen een bepaald antibioticum. De grote meerderheid van verworven resistenties zijn ontstaan als gevolg van genetische veranderingen en daarop volgende selectie onder invloed van antibiotica. Veel en langdurig gebruik van antibiotica is bevorderlijk voor de selectie van resistente bacteriestammen. De genetisch verandering kan veroorzaakt zijn door een mutatie of door de overdracht van genetisch materiaal afkomstig van resistente bacteriën. Beide gebeurtenissen zijn zeldzaam: voor mutaties lopen de frequenties uiteen van 1 op 100.000 tot 1 op een biljoen (= 10^{12}). Echter, als de selectiedruk sterk genoeg is, krijgen de resistente bacteriën altijd de overhand.

Penicilline blokkeert celwandsynthese

De Engelse onderzoeksters Crowfoot en Rogers-Low hebben met behulp van Röntgendiffractie vastgesteld dat in penicilline een chemische structuur aanwezig is die de 'beta-lactam ring' genoemd wordt (*zie figuur*). Penicilline blijkt opgebouwd uit aminozuren die aan elkaar geknoopt zijn, op zo'n manier dat een structuur met twee ringen ontstaat. De beta-lactam ring blijkt essentieel te zijn voor de antibiotische werking van penicilline.

Pas aan het eind van de jaren '50 van de vorige eeuw is ontdekt dat de zijketen van het penicillinemolecuul kan worden afgesplitst, waardoor de kern, het 6-amino-penicillaanzuur (6APA) overblijft. Uitgaande van 6APA is een groot aantal afgeleide moleculen met allerlei verschillende zijketens gesynthetiseerd en op de markt gebracht. Deze zogenoemde penicilline-derivaten blijken werkzaam tegen een breder spectrum van bacteriën en tegen bacteriën die resistent zijn tegen de 'oudere' penicillines.
Eén van deze breedspectrum penicillines is amoxicilline, dat nog steeds één van de meest gebruikte antibiotica in ons land is. Later zijn uit schimmels en vooral uit Actinomyceten (schimmelachtige bacteriën) beta-lactam antibiotica geproduceerd: de cefalosporines en de carbapenems die qua structuur veel lijken op penicilline. De



Structuur van 6-amino-penicillaanzuur, de basis van de penicillines. De zijketens bij R1 zijn anders bij de verschillende penicillines. (I)=lactamring.

Beta-lactamasen

Al in 1940 ontdekten de *Engelse onderzoekers Abraham en Chain* dat een extract van de Gram-negatieve bacterie *Escherichia coli* penicilline onwerkzaam kon maken. Zij konden deze inactivering teniet doen door het extract te verhitten en concludeerden dat een enzym in het spel was dat 'penicillinase' werd gedoopt. Tegenwoordig is beta-lactamase de verzamelnaam voor alle enzymen die antibiotica met een beta-lactam ring afbreken. Inmiddels is een groot aantal beta-lactamasen bekend. Ze kunnen in groepen ingedeeld worden op basis van hun moleculaire structuur (aminozuurvolgorde), hun werkingsspectrum (welke beta-lactam antibiotica ze kunnen afbreken) en het DNA waarop het gen ligt dat voor het beta-lactamase codeert. Op basis van structuur zijn er vier groepen te onderscheiden, klasse A t/m D. Klasse D blijft hier buiten beschouwing.

Groep A

De beta-lactamasen van groep A bevatten het aminozuur serine in hun actieve centrum. Vrijwel al deze enzymen worden geremd door lage concentraties clavulaanzuur. Hiertoe behoren:

- de beta-lactamasen van *Staphylococcus aureus* (circa 80 procent van de klinische isolaten maakt nu beta-lactamase en is daardoor resistent tegen penicilline)
- het plasmide-gecodeerde TEM beta-lactamase, dat voorkomt bij circa 30 procent van de klinische *Escherichia coli*
- het chromosomaal gecodeerde beta-lactamase dat voorkomt bij alle stammen van *Klebsiella.*

Tegen deze klasse A enzymen zijn er remmers ontwikkeld. De aanwezigheid van deze beta-lactamase remmers zorgt ervoor dat bacteriën die beta-lactamase produceren ,het antibioticum niet kunnen afbreken en dus weer gevoelig zijn voor het antibioticum.
De Britse fabrikant Beecham (thans onderdeel van het GlaxoSmithKline-concern), heeft een combinatie-preparaat ontwikkeld dat bestaat uit het antibioticum amoxicilline en de beta-lactamase remmer clavulaanzuur. Zo is er ook een combinatie van piperacilline en de beta-lactamase remmer tazobactam. Een andere manier om een beta-lactam antibioticum ongevoelig te maken voor beta-lactamase is de molecuul-structuur zodanig te veranderen dat deze niet meer wordt afgebroken door beta-lactamase. Dit kan bereikt worden door bijvoorbeeld de zijketen van het moelcuul te veranderen, zoals bij cefalosporines en bij flucloxacilline het geval is. Het is ook mogelijk een zijketen, bijvoorbeeld een methoxy-groep, aan de beta-lactam ring te koppelen, zoals in cefoxitine. Er zijn echter bacteriën, met name in het geslacht Klebsiella, die gemodificeerde TEM-enzymen kunnnen maken, de zogenaamde 'Extended Spectrum Beta-Lactamasen' (ESBL's), die in staat zijn ook de nieuwste cefalosporines (maar niet cefoxitine) af te breken.
Dergelijke resistente bacterien zijn nog wel gevoelig voor een andere klasse van beta-lactams, de carbapenems. Deze worden niet of nauwelijks door de klasse A enzymen afgebroken.

Groep B

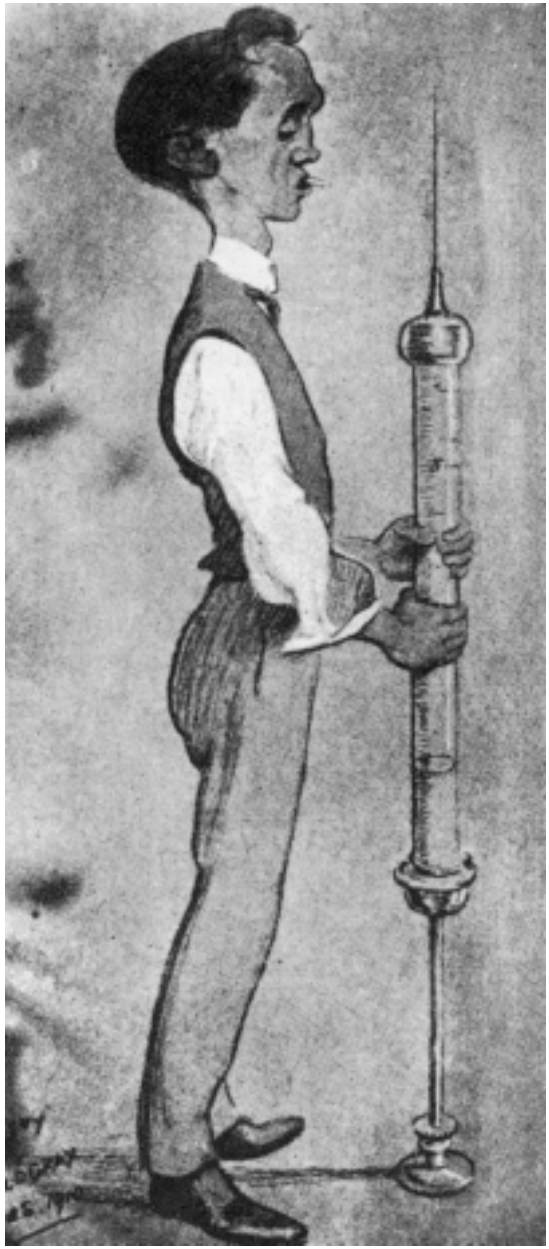
De beta-lactamasen van groep B zijn juist zeer efficiënt in het splitsen (hydrolyseren) van de carbapenems. Deze wijken sterk af van de klasse A- en C- enzymen, doordat in het actieve centrum een zink-ion aanwezig is. Daardoor kunnen ze worden geremd door 'EDTA', een stof die het zink wegvangt. Er zijn nog maar weinig soorten bacteriën bekend die een groep B beta-lactamase produceren.

Groep C

Veel vaker komen we bacteriën tegen die groep C beta-lactamasen produceren. Evenals de klasse A-enzymen, zijn dit zogenoemde 'serine-proteasen',

maar de klasse C enzymen worden niet geremd door clavulaanzuur. De genen die coderen voor de meest voorkomende klasse C enzymen, zijn gelegen op het chromosoom van Gram-negatieve bacteriën, met name *Enterobacter* en *Pseudomonas*. In tegenstelling tot de meest voorkomende klasse A- enzymen, zijn de chromosomaal gecodeerde enzymen van klasse C in staat de nieuwste cefalosporines af te breken. Ze worden daarbij geholpen door het feit dat ze tussen de binnen- en de buitenmembraan van de bacterie zijn gelocaliseerd. In deze zogenoemde periplasmatische ruimte, waarin zich ook de eerder besproken celwandsynthese afspeelt, dringen maar weinig antibioticummoleculen door. Soms worden die moleculen ook nog actief naar buiten gewerkt door pompen in de buitenmembraan.
Dit is anders dan bij Gram-positieve bacteriën, die zo'n diffusie belemmerende buitenmembraan niet bezitten. Door deze buitenmembraan en hun hoge affiniteit voor met name cefalosporines zijn de beta-lactamasen van Gram-negatieve bacteriën in staat de concentratie van beta-lactam antibiotica in de periplasmatische ruimte, waarin zich de PBP's bevinden, zeer laag te houden.

Wie wint?
De afgelopen decennia is er een wedloop geweest tussen enerzijds bacteriën met steeds nieuwe beta-lactamasen en de farmaceutische industrie die telkens nieuwe beta-lactamase stabiele antibiotica en beta-lactamase remmers heeft ontwikkeld. Het is niet moeilijk te voorspellen dat de bacteriën deze wedloop uiteindelijk zullen gaan winnen, tenzij de antibiotica op een verantwoorde, terughoudende wijze worden voorgeschreven. Daarnaast zijn hygiënische maatregelen nodig die moeten voorkomen dat beta-lactamase producerende bacteriën zich kunnen verspreiden.



Humor in de geneeskunde. Sir Alexander Fleming.

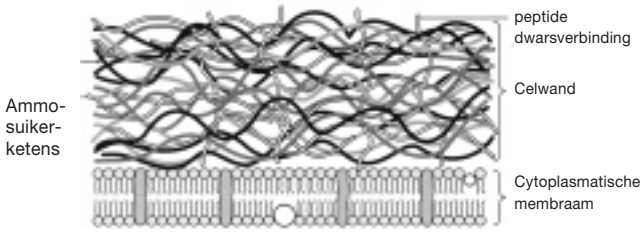
monobactams bestaan uitsluitend uit een beta-lactam ring met enkele zijketens.

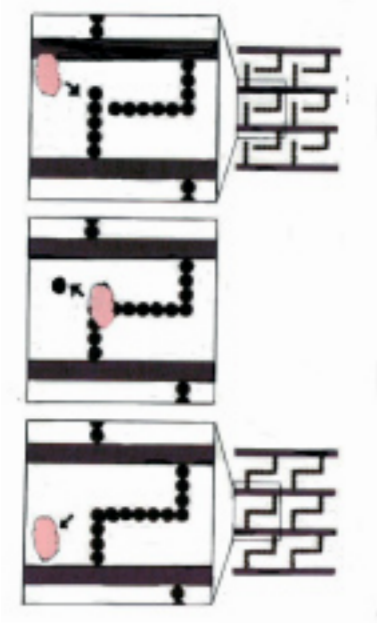
Werkingsmechanisme

Anders dan menselijke cellen, hebben bacteriën een celwand die is opgebouwd uit lange aminosuikerketens (*mucopeptiden*) die onderling verbonden zijn door korte peptide (eiwit) dwarsverbindingen (*zie afbeeldingen hiernaast*). De structuur van penicilline lijkt op het losse uiteinde van zo'n peptide dwarsverbinding. Daardoor binden de enzymen die de dwarsverbindingen maken, zich ook aan penicilline. Deze enzymen worden daarom penicilline-bindende eiwitten (peptiden) of PBP's genoemd. Maar in tegenstelling tot de peptide dwarsverbinding, laat het penicillinemolecuul het PBP niet meer los waardoor het enzym onwerkzaam wordt. De beta-lactam ring van het penicilline is essentieel voor de binding. Bacteriën produceren een aantal verschillende PBP's, elk met een eigen functie. Remming van de synthese van bepaalde PBP's kan ertoe leiden dat de bacteriën geen dwarswanden meer kunnen vormen en als lange draden gaan groeien. Vaak gaat hierdoor de celwand lekken, waardoor de celinhoud naar buiten stulpt. Uiteindelijk barst de bacteriecel open en gaat dood. De antibiotische werking van penicilline is dus gebaseerd op het ontwrichten van dit normale proces.

Resistentie

Al in 1940 is ontdekt dat sommige bacteriën enzymen kunnen vormen die de beta-lactam ring van penicilline kunnen afbreken en het daardoor onwerkzaam kunnen maken. Deze enzymen worden beta-lactamasen genoemd. Hierdoor zijn deze bacteriën resistent tegen penicilline geworden.
Een tweede mogelijkheid om resistentie tegen penicilline te bewerkstelligen is door de PBP's zodanig veranderen dat ze niet meer in staat zijn aan het antibioticum binden, maar nog wel in staat zijn tot celwandsynthese. Zo'n gewijzigd PBP (PBP2a) is verantwoordelijk voor de resistentie van methicilline resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA), waarvan men tegenwoordig in ziekenhuizen veel last van heeft.
In de loop der tijd zijn allerlei manieren ontwikkeld om penicillines ongevoelig te maken voor het enzym beta-lactamase. Het gelijktijdig toedienen van een remmer van dit enzym met penicilline is hier een voorbeeld van. Clavulaanzuur is zo'n remmer. Het bindt zich aan het beta-lactamase en laat het enzymmolecuul niet of nauwe-





Het enzym (rose) dat de celwand in elkaar zet door dwarsverbindingen te maken van peptiden (zwarte kralenkettingen) tussen de ammosuikerketens (zwarte kolommen).

Penicilline bindt aan het enzym waardoor het ontwerkzaam wordt.

Wat is resistentie?

Resistentie is *niet* een eigenschap van de patiënt, zoals soms wordt gedacht, maar van de betreffende bacterie. Een praktische definitie:

> *Een bacteriestam is resistent tegen een antibioticum als die stam niet meer wordt geremd door concentraties van het antibioticum die haalbaar zijn op de plaats in het lichaam waar een infectie met die bacteriën is gelocaliseerd.*

In de praktijk van een ziekenhuislaboratorium betekent het dat van elke geïsoleerde bacteriestam, de minimum remmende concentratie (*minimum inhibitory concentration,* MIC) van een set antibiotica wordt bepaald die in dat ziekenhuis worden toegepast.

MIC

De MIC is de concentratie van een antibioticum die juist hoog genoeg is om de groei van de bacteriestam te remmen. De hoogte van de MIC wordt vergeleken met referentiewaarden, zogenaamde breekpunt-concentraties, die door standaardisatie-commissies zijn vastgesteld. In Amerika is dat het *National Committee of Clinical Laboratory Standards* (NCCLS), in Europa het *European Committee of Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST). Voor de meeste antibiotica zijn twee breekpunten vastgesteld, het S (susceptible) breekpunt en het I (intermediate) breekpunt. Soms verschillen de breekpunten tussen de verschillende bacteriesoorten.
Bacteriestammen met een MIC lager of gelijk aan het S-breekpunt worden geacht gevoelig te zijn voor concentraties die na orale toediening in het lichaam worden bereikt. Bacteriestammen met een MIC hoger dan het S-breekpunt, maar lager dan of gelijk aan het I-breekpunt worden intermediair genoemd. Ze worden beschouwd als gevoelig voor concentraties die worden bereikt na intraveneus toegediende doses antibiotica, die leiden tot hogere concentraties in het lichaam. Ook voor bacteriestammen afkomstig uit de urine wordt het I-breekpunt gehanteerd, omdat veel antibiotica (onder andere beta-lactams) in de urine hogere concentraties bereiken. Indien een bacteriestam een MIC heeft hoger dan het I-breekpunt, wordt hij als resistent beschouwd. Resistentie tegen en gevoeligheid voor antibiotica zijn dus geen absolute begrippen. Of een bacteriestam resistent is, hangt af van de MIC en van de gebruikte breekpunten.

In-vivo: in het lichaam van de patiënt

Het bovenstaande heeft betrekking op *in-vitro* testen (= onder laboratorium-omstandigheden) en op gestandaardiseerde breekpunten, waaruit een eenduidige indeling in ‘gevoelig’, ‘intermediair’ of ‘resistent’ kan worden afgeleid. Of een patiënt met een infectie die veroorzaakt wordt door een gevoelige bacterie, ook echt beter wordt na behandeling met het antibioticum dat in het laboratorium werkzaam is gebleken, is lang niet zeker. De belangrijkste factor voor de genezing van een patiënt is de toestand van zijn of haar eigen immuunsysteem en de algehele klinische conditie.
Het is daardoor goed mogelijk dat een patiënt met een infectie die veroorzaakt wordt door een resistente bacterie beter wordt, terwijl een patiënt met een gevoelige bacterie niet beter wordt of zelfs overlijdt. Behandeling met antibiotica is slechts één factor die bijdraagt aan het genezingsproces. Bovendien kunnen antibiotica, net als alle andere geneesmiddelen, vervelende bijwerkingen hebben. Voor een deel komen die bijwerkingen doordat antibiotica de normale, onschadelijke of zelfs nuttige, bacteriën op de huid, in de luchtwegen en in de darm, uitroeien. Hierdoor krijgen, paradoxaal genoeg, andere waaronder resistente ziekenhuisbacteriën of zelfs gisten (Candida), de kans uit te groeien. Ook kan door remming van de bacteriën in de darm (de darmflora) diarree ontstaan

lijks meer los waardoor het beta-lactamase wordt uitgeschakeld. Men is er ook in geslaagd penicillines te ontwikkelen die niet door beta-lactamasen kunnen worden afgebroken. Een voorbeeld hiervan is flucloxacilline dat veel gebruikt wordt tegen stafylokokken waarvan de meesten (80 procent) tegenwoordig in staat zijn het enzym beta-lactamase te maken. Andere beta-lactamen, de cefaloporines en de carbapenems, zijn resistent tegen het beta-lactamase van darmbacteriën. Hiertoe behoort onder meer de bekende coli-bacterie, die dikwijls de veroorzaker is van blaasontsteking.

'Wapenwedloop' tussen farmaceutische industrie en bacterie

Penicilline: lactamgroup inactiveert enzymen die de celwand construeren	→	bacterie maakt lactamase	→	Pharma maakt lactamase ongevoelige penicillines en remmer van lactamase: Clavulaanzuur

Vancomycine blokkeert celwandsynthese

Het antibioticum vancomycine geniet faam als laatste redmiddel tegen multiresistente MRSA en andere Grampositieve bacteriën. Het middel dankt zijn werking, evenals de beta-lactam antibiotica, aan het blokkeren van de celwandsynthese. Niet door binding aan de penicillinebindende eiwitten (PBP's), maar door binding aan de losse peptide-dwarsverbindingen in de celwand. Bij bacteriën die gevoelig zijn voor vancomycine eindigen de losse dwarsverbindingen in een dimeer (=2 moleculen) van het aminozuur D-alanine. Het grote vancomycinemolecuul bindt aan deze dimeer waardoor de PBP's er geen vat meer op hebben.
Resistente bacteriën omzeilen de werking van vancomycine door aan het eind van de peptide-dwarsverbindingen niet meer een D-alanine dimeer te synthetiseren, maar een D-alanine aan D-lactose (= suikermolecuul) te binden. Dit verhindert de binding van het vancomycine en zorgt ervoor dat de zogenoemde transpeptidase-enzymen toch in staat zijn de peptide-dwarsverbindingen aan elkaar te knopen.

Sulfonamiden en trimethoprim blokkeren DNA-synthese

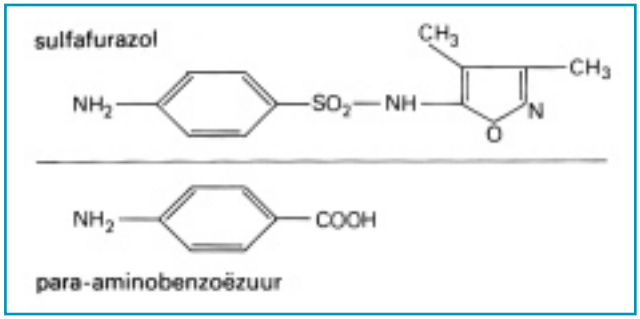
Zoals eerder is opgemerkt zijn deze categorieën van antibiotica strikt genomen zogenoemde chemotherapeutica, maar deze term wordt tegenwoordig voornamelijk gebruikt voor geneesmiddelen tegen kanker.
De Duitse Nobelprijswinnaar Paul Ehrlich was de eerste die in 1909 een synthetisch antibacterieel middel introduceerde: het arsenicumhoudende Salversan waarmee de geslachtsziekte syfilis en het daaraan verwante framboesia konden worden behandeld.
Tegen het eind van de 19e eeuw nam de chemische bereiding van kleurstoffen in Duitsland een grote vlucht. Onderzoekers zoals Robert Koch en Paul Ehrlich gebruikten kleurstoffen om bacteriën selectief te kleuren en ze daarna te bekijken onder het microscoop. Zij kwamen op het idee dat wanneer je bacteriën selectief kunt aankleuren, ze misschien ook selectief met die kleurstoffen gedood zouden kunnen worden. Hierop voortbordurend ontdekte de Duitser Gerhard Domagk, een onderzoeker van het bedrijf IG Farben (nu Bayer) in 1932 dat de rode kleurstof prontosil in staat was muizen te beschermen tegen een dodelijke dosis stafylokokken en (*haemolytische*) streptokokken.
In 1935 probeerde Domagk het prontosil voor het eerst uit op een patiënt, zijn dochter, die een ernstige streptokokken infectie had. En met succes. Prontosil is een afgeleide van sulfanilamide, een eenvoudige stof die al in 1908 voor het eerst was gesynthetiseerd. Later ontdekten Franse onderzoekers dat prontosil in het lichaam uiteenvalt en dat het daarbij vrijkomende kleurloze sulfanilamide verantwoordelijk is voor de antibacteriële werking. Domagk kreeg in 1939 de Nobelprijs voor dit werk.
Op basis van het werkzame sulfonamide-molecuul zijn vervolgens een groot aantal afgeleide verbindingen gesynthetiseerd, waarvan meer dan 100 in de loop der jaren op de markt zijn gebracht. De zogenoemde 'sulfa's' behoren nog steeds tot de meest toegepaste antibacteriële geneesmiddelen omdat ze tegen een groot aantal infecties goed helpen en bovendien goedkoop zijn.
Trimethoprim en daarvan afgeleide verbindingen zijn geen sulfonamiden maar bezitten een vergelijkbare werking op de stofwisseling van bacteriën.

Werkingsmechanisme

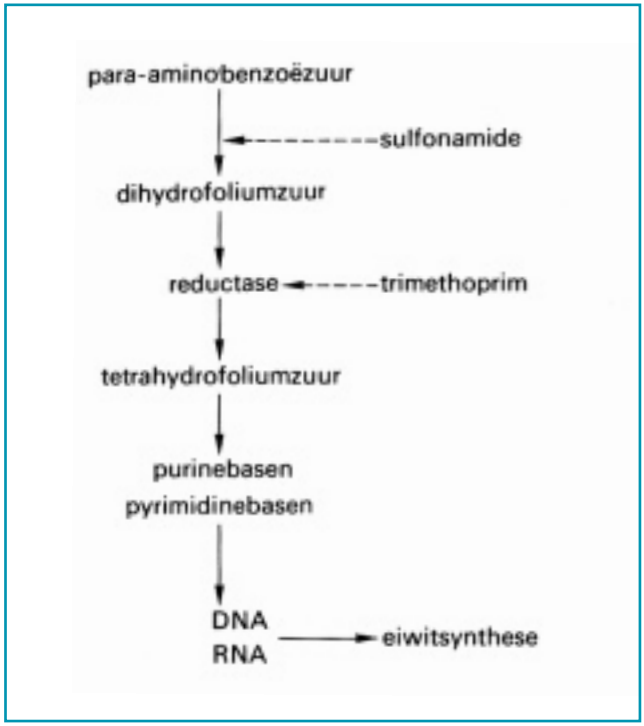
Sulfonamiden remmen de eerste stap in de synthese van het vitamine foliumzuur. Veel bacteriesoorten maken dit vitamine zelf, de mens daarentegen neemt het op uit zijn

Gram-kleuring
Bacteriën worden op grond van de kleurbaarheid van hun celwand ingedeeld in Gram-positieve en Gram-negatieve bacteriën. Deze classificatie is te danken aan de Deense bacterioloog Hans Christiaan Gram, die de naar hem genoemde kleuring heeft uitgevonden. Deze kleuring gaat als volgt: het preparaat met bacteriën wordt gekleurd met kristalviolet en een jodiumoplossing. Hierdoor ontstaat een paarse kleur. Vervolgens wordt het preparaat afgespoeld met alcohol. Gram-positieve bacterien blijven na spoeling gekleurd, Gram-negatieve cellen zijn ontkleurd.Het verschil inkleurbaarheid wordt veroorzaakt door verschillen in de structuur van de celwanden (zie figuur).
De wand van Gram-positieve bacteriën bezit een groot aantal lagen aminosuikerketens (mucopeptiden) met peptide-dwarsverbindingen. Daarnaast bevatten ze teichuronzuren (polymeren van glucuronzuur), teichoïnezuren (polymeren van ribitolfosfaat of glycerolfosfaat) en eiwitten. Gram-negatieve bacteriën hebben een wand met weinig mucopeptiden. De celwand van Gram-negatieve bacteriën is dan ook veel kwetsbaarder dan die van Gram-positieven.

voedsel en is daarom niet gevoelig voor sulfonamiden. De chemische structuur van de sulfonamiden lijkt sterk op die van het para-amino bezoëzuur, de eerste voorloper van het foliumzuur. De belangrijkste functie van foliumzuur is de vorming van thymidine, één van de bouwstenen van het DNA. De DNA-synthese wordt op die manier door sulfonamines ontregeld en dat verhindert dat de bacteriën zich verder kunnen vermenigvuldigen.
Trimethoprim remt specifiek de bacteriële vorm van het enzym dihydrofolaat-reductase (DHFR) en verhindert op die manier ook de vorming van thymidine (*zie schema*). Doordat sulfonamiden en trimethoprim in twee verschillende reacties van de synthese van folinezuur en thymidine aangrijpen, versterken ze elkaar. Vandaar dat het trimethoprim vaak gemengd met sulfamethoxazol wordt toegediend in het combinatiepreparaat co-trimoxazol.



Vergelijking van de chemische structuur van één van de sulfonamiden, sulfafurazol, met die van het bij de folinezuursynthese essentiële para-aminobenzoëzuur.



Aangrijpingspunten van sulfonamide en trimethoprim in de foliumzuursynthese.

Resistentie

Sommige resistente bacteriën, waaronder enterokokken, zijn niet gevoelig voor sulfonamiden doordat ze foliumzuur uit hun omgeving kunnen opnemen. Andere bacteriestammen maken een veranderd enzym, dat niet meer reageert met sulfonamiden. Weer andere resistente bacteriestammen produceren een overmaat para-amino benzoezuur, waardoor de inbouw van het sulfonamide wordt tegengegaan.

Resistentie tegen trimethoprim kan berusten op een geringe doorlaatbaarheid (permeabiliteit) van de buitenmembraan van de bacterie of op een geringe gevoeligheid van het DHFR. Zo'n gemodificeerd DHFR wordt vaak gecodeerd door genen op plasmiden, en is overdraagbaar naar andere bacteriën (*zie kader hoofdstuk 3*).

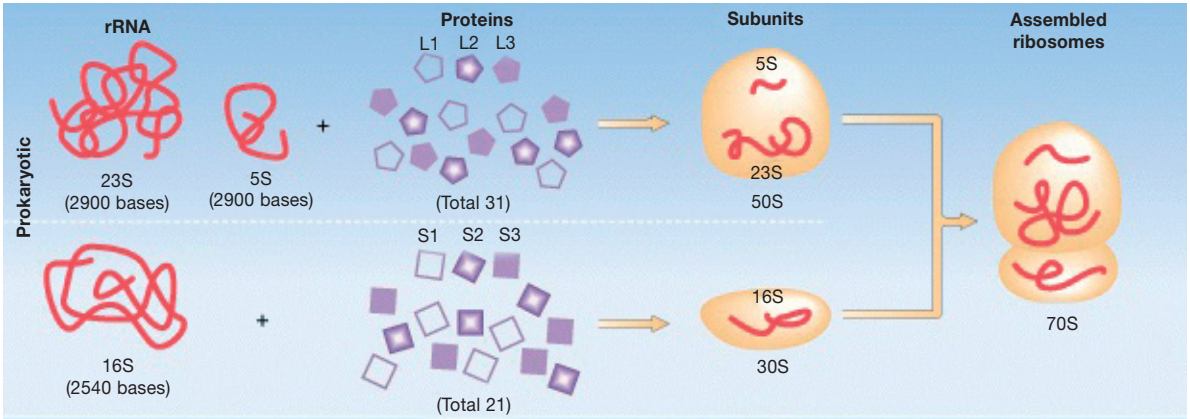
Chinolonen verstoren DNA-structuurenzymen

In het begin van de jaren '60 van de vorige eeuw bestudeerden George Lesher en zijn medewerkers in de laboratoria van het Sterling Winthrop Research Instituut in de Verenigde Staten het anti-malariamiddel chloroquine. Zij ontdekten dat één van de bijproducten van de synthese van chloroquine een zwakke werking tegen bacteriën bleek te bezitten.

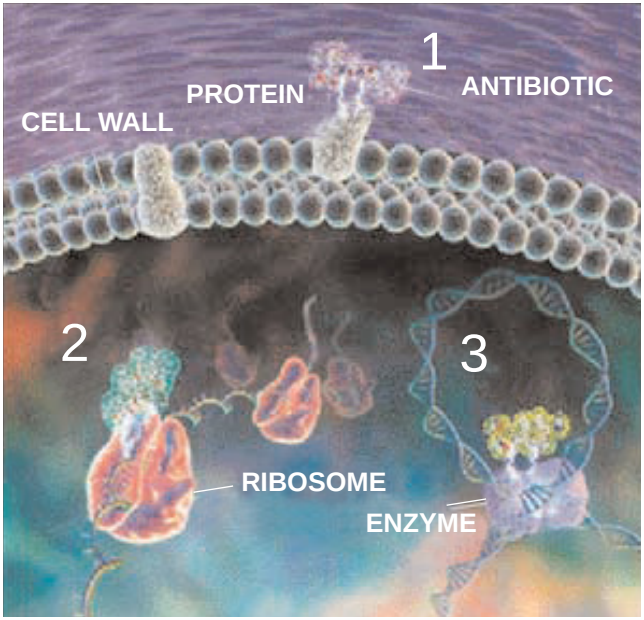
Een afgeleide van deze stof is het nalidixinezuur, dat effectief bleek bij urineweginfecties. Jaren later, in 1980, is een analoge verbinding gesynthetiseerd met een veel hogere activiteit, het norfloxacine. Sindsdien is de synthese en de marketing van chinolonen een 'booming business'. Nalidixinezuur heeft een smal werkingsspectrum: Gram-negatieve bacteriën, waaronder Escherichia coli. Echter, de nieuwere chinolonen zijn ook effectief tegen ram-positieve stafylokokken en streptokokken. Ze worden vooral toegepast bij de behandeling van urineweginfecties Een nadeel van sommige nieuwe chinolonen is dat zij niet alleen giftiger zijn voor Gram-positieve bacteriën, maar ook voor de mens. Dit wordt waarschijnlijk veroorzaakt doordat ze beter in vet oplossen dan de oude verbindingen. Daardoor kunnen ze in beter in cellen doordringen, niet alleen die van bacteriën maar ook die van de mens. Verscheidene van de nieuwe chinolonen zijn geen kassucces geworden of zelfs van de markt gehaald omdat ze een overgevoeligheid van de huid voor zonlicht veroorzaken of schadelijk zijn voor de lever of het hart.

Werkingsmechanisme en resistentie

Het DNA van een bacterie is op een ingewikkelde manier opgerold, zodat het in de cel past. Om te kunnen worden afgelezen moet het DNA weer worden afgerold. Hierbij zijn enzymen betrokken: DNA-gyrase en topoisomerase-IV. De chinolonen verstoren de werking van deze enzymen hetgeen leidt tot breuken in het DNA-molecuul en daardoor tot de dood van de cel. Resistentie tegen chinolonen ontstaat als gevolg van mutaties in deze enzymen.



Schema van de samenstelling van ribosomen in bacteriën.



Aangrijpingsplaatsen van antibiotica in bacteriën. 1. Penicillines en vancomycine verstoren de aanmaak van de wand van de bacterie. 2. Erythromycine, tetracyclines, de macrolides en chloramphenicol remmen de eitwitsynthese door binding aan ribosomen. 3. Chinolonen en sulfonamides verhinderen de aanmaak van DNA.
Bron: Scientific American 284(5):54.

Remmers van de eiwitsynthese

De meeste chemische reacties in de cel worden gekatalyseerd door enzymen. De volgorde van de aminozuren waaruit deze eiwitten zijn opgebouwd, is vastgelegd in het DNA. Het DNA wordt overgeschreven (= transcriptie) in boodschapper RNA (messenger RNA of mRNA) dat op zijn beurt wordt vertaald in eiwit (= translatie). In snel groeiende bacteriën wordt 80 procent van de energie van de cel besteed aan het omzetten van de genetische code van DNA via RNA in eiwit. De celonderdelen die hierbij betrokken zijn, maken 50 procent uit van het drooggewicht van de cel. Van deze celonderdelen zijn de ribosomen betrokken bij de laatste stap in dit proces, ze vertalen het mRNA in eiwit.
Ribosomen bestaan uit een complex van eiwitten en RNA. De ribosomen van bacteriën bestaan uit twee grotere onderdelen (subunits), 30S en 50S genaamd. De 'S' staat voor de 'Svedberg-eenheid', een maat voor het gewicht van celbestanddelen die dateert uit de tijd dat het gewicht van o.a. celcomponenten nog werd vastgesteld door middel van analyse in een ultracentrifuge, uitgevonden door de Zweedse Nobelprijswinnaar Svedberg. De kleine 30S-subunit bevat één RNA-keten met een grootte van 16S en ongeveer 20 verschillende eiwitten. De grote 50S-subunit bestaat uit twee RNA-ketens van respectievelijk 23S en 5S en 34 verschillende eiwitten.
Een groot aantal verschillende antibiotica ontleent zijn anti-bacteriële eigenschappen aan het blokkeren van processen waarbij ribosomen betrokken zijn.

Tetracyclines

Verscheidene antibiotica binden zich aan het 16S RNA in de 30S-subunit van het bacteriële ribosoom. De belangrijkste zijn de tetracyclines en de aminoglycosiden. Tetracyclines zijn veel gebruikte antibiotica, met name buiten het ziekenhuis. Ze blokkeren de binding van een nieuwe aminozuur-bouwsteencomplex aan het ribosoom waardoor de eitwitsynthese stopt en de bacterie zich niet meer kan vermenigvuldigen. Tetracycline-resistentie berust in de meeste gevallen op het actief uit de bacterie pompen van het antibioticum, maar kan ook worden veroorzaakt door de productie van speciale eiwitten die de ribosomen beschermen.

Streptomycine en andere aminoglycosiden

Aminoglycosiden werden vroeger veel in ziekenhuizen toegepast, de laatste tijd in mindere mate aangezien ze beschadigingen aan het binnenoor kunnen veroorzaken. Patiënten worden doof en duizelig. Het oudste aminoglycoside, streptomycine, werd begin jaren '40 van de vorige eeuw ontdekt door de ondezoeksgroep van Selman A. Waksman, een oorspronkelijk uit de Oekraine afkomstige onderzoeker aan Rutgers Universiteit in New Jersey in de Verenigde Staten. Streptomycine wordt geproduceerd door in de bodem levende schimmelachtige bacteriën: actinomyceten. Naast streptomycine hebben deze microorganismen een grote verscheidenheid aan andere antibiotica opgeleverd, waaronder de tetracyclines. Tot aan de introductie van het isoniazide (INH) in 1952 was streptomycine het enige werkzame antibioticum tegen tuberculose.
Resistente bacteriën produceren enzymen die allerlei zijketens aan de verschillende aminoglycoside-moleculen koppelen, waardoor ze niet meer aan de ribosomen kunnen binden. (*Deze zijketens kunnen fosfaatgroepen, acetylgroepen of zelfs complete adenylmoleculen zijn*).

Peptide-a

P.H. Nibbering en D.W. van Bekkum

Momenteel zijn er meer dan 800 verschillende antimicrobiële peptiden (*antimicrobial peptides,* AMPs) of peptide-antibiotica, zoals ze ook worden genoemd, beschreven. Deze peptiden (kleine eiwitten) komen voor in planten, dieren en de mens en zijn in staat om bacteriën en andere micro-organismen te doden. De eerste AMPs werden in de tachtiger jaren van de vorige eeuw uit poppen van de zijderups Cecropia geïsoleerd door de Zweedse onderzoeker Hans Boman, die ze cecropines doopte. In diezelfde tijd ontdekte Michael Zasloff, destijds werkzaam in het chemie laboratorium van de Universiteit van Cambridge, in de huid van de Afrikaanse klauwpad andere peptiden met een sterke bacteriedodende werking. Hij noemde ze *magainines,* afgeleid van het Hebreeuwse woord voor schild. De onderzoeksgroep van Robert Lehrer en Thomas Ganz in Los Angeles vond als eerste een familie van AMPs, defensines genaamd, in menselijke granulocyten (witte bloedcellen betrokken bij het elimineren van bacteriën en andere ziekteverwekkers). Nog een pionier op dit terrein is onze landgenoot de internist Peter Elsbach die al vele jaren in New York werkzaam is. Hij slaagde erin uit dezelfde witte bloedcellen eiwitten te isoleren, die bekend werden onder de afkorting BPI: *bactericidal permeability-increasing protein.* Dit zijn veel grotere moleculen, maar ze bevatten gedeelten (peptiden) met antimicrobiële eigenschappen. Inmiddels is bekend dat er in bloedcellen verschillende eiwitten voorkomen met een dergelijke activiteit, waarvan lactoferrine en lysozyme de bekendste zijn.

AMPs: A “pore” way to die

AMPs zijn ketens van 15-50 aminozuren. Ze zijn sterk positief geladen, waardoor ze zich aan de negatief geladen wand van bacteriën hechten. Deze AMPs veroorzaken poriën in de celwand, waardoorheen belangrijke intracellulaire moleculen naar buiten stromen en de bacteriën te gronde gaan. Een groot aantal AMPs is niet alleen actief tegen bacteriën, maar ook tegen virussen, schimmels en zelfs parasieten. Aangezien de celmembranen van menselijke cellen minder negatief geladen zijn dan de celwanden van bacteriën, zal toepassing van AMPs in concentraties die bacteriën doden, niet gepaard gaan met toxische bijwerkingen.

AMPs bevinden zich op strategische plaatsen

Behalve in bloedcellen, die gespecialiseerd zijn in het vernietigen van micro-organismen, worden AMPs aangetroffen in huidcellen en cellen die de slijmvliezen van de mond, de darmen en de ademhalingsorganen bekleden. Ze komen voor in speeksel, tranen, zweet en alle andere lichaamsvloeistoffen. In de slijmvliezen en de huid neemt de productie van diverse AMPs bij een ontsteking, infectie of verwonding sterk toe. Algemeen wordt aangenomen dat AMPs de eerste verdedigingslinie vormen tegen de voortdurende bedreiging door pathogenen (ziekte-verwekkende micro-organismen) uit de omgeving. Daarnaast spelen de AMPs die continu door gastheercellen worden geproduceerd, alsmede AMPs die door bacteriën zelf worden gemaakt, een belangrijke rol in de controle van de microflora – de vele miljarden bacteriën en gisten/schimmels waarmee de in- en uitwendige lichaamsoppervlakken zijn bedekt. In onze darmen dragen we ongeveer 2 kilo aan microflora – hoofdzakelijk bacteriën en gisten – en op onze huid nog eens zo’n 200 gram. Alle levende dieren en planten hebben hun eigen microflora. Een normale microflora is niet gevaarlijk voor de gastheer; integendeel ze is voor de weerstand van de drager van groot belang. AMPs worden gerekend tot het natuurlijke of aangeboren afweersysteem, te onderscheiden van de verworven afweer of immuniteit. De laatste komt pas in actie nadat het betreffende pathogeen is herkend. Vanaf de herkenning van het pathogeen totdat er een effectieve immuniteit is opgebouwd in de vorm van antistoffen en killer cellen, duurt dagen tot weken. Bacteriën kunnen zich onder geschikte omstandigheden elke 20-30 minuten verdubbelen en dan komt het verworven afweersysteem te laat. De AMPs zijn daarentegen van nature altijd aanwezig en binnen een paar minuten dodelijk voor de

ntibiotica

indringers. Daarnaast verhogen dergelijke peptiden de antimicrobiële activiteiten van de afweercellen die bacteriën en andere micro-organismen elimineren. De laatste jaren is duidelijk geworden dat AMPs een belangrijke rol spelen in de initiërende fase van het verworven afweersysteem. Tenslotte, bij pasgeborenen, zowel muizen- als mensenbaby's, is de immuniteit nog niet goed ontwikkeld. Echter, de concentratie van AMPs in hun huid, slijmvliezen en lichaamsvloeistoffen is tientallen malen hoger dan op latere leeftijd.

AMPs in de kliniek?

Op grond van hun activiteiten wordt verondersteld dat AMPs interessante kandidaten zijn voor de ontwikkeling van een nieuwe klasse van middelen tegen pathogenen die resistent zijn tegen het huidige scala aan antibiotica. Een voordeel ten opzichte van klassieke antibiotica is dat de kans klein is dat bacteriën resistent worden tegen AMPs, aangezien de daarvoor noodzakelijke veranderingen (d.m.v. mutaties) in de membraan van bacteriën niet gemakkelijk tot stand komen. Overigens is dat maar goed ook want pathogenen, die resistentie ontwikkelen tegen AMPs, zouden een ernstige bedreiging voor de volksgezondheid vormen. Door combinaties van AMPs en klassieke antibiotica toe te passen, kan de kans op het ontstaan van resistente stammen nog verder worden beperkt. Bovendien is onlangs een synergistische werking van een combinatie van een AMP en een klassiek middel tegen schimmels aangetoond.

Mogen we dan verwachten dat AMPs op den duur de rol van de huidige antibiotica bij de behandeling van infectieziekten zullen overnemen? Dit is niet waarschijnlijk omdat de meeste infecties goed met antibiotica te behandelen zijn. Desondanks worden enkele peptide-antibiotica (gramicidine, polymyxine B) al voor behandeling van infecties van de huid gebruikt. Mogelijk is er een belangrijke plaats voor AMPs bij de behandeling van infecties met antibiotica-resistente pathogenen, maar daarover bestaat nog geen zekerheid. Onze kennis van deze nieuwe peptide-antibiotica is nog verre van volledig en hun toepassing in de geneeskunde is pas in het experimentele stadium. Dit heeft verscheidene oorzaken. De eerste is dat de meeste AMPs nog niet gemakkelijk in voldoende hoeveelheden kunnen worden geproduceerd hetgeen het preklinische onderzoek heeft vertraagd. Dit laatste dient wel zeer zorgvuldig plaats te vinden om mogelijk gevaarlijke nevenwerkingen uit te sluiten. Ten tweede worden AMPs razendsnel uit de bloedbaan verwijderd, waardoor een goede distributie naar alle weefsels wordt bemoeilijkt. De eerste medische toepassingen die we binnenkort kunnen verwachten zijn dan ook beperkt tot de behandeling van infecties van lichaamsoppervlakken met antibiotische peptiden die zijn verwerkt in huidzalven, mondspoelsels en dergelijke. Ook worden ze al gebruikt om de tips van katheters mee te bekleden met de bedoeling om infecties via intraveneuze lijnen te voorkomen.

Uit de huid van deze Australische kikkers werden de eerste anti-microbiële peptiden geïsoleerd.

P.H.Nibbering studeerde biologie aan de Universiteit van Utrecht. Sinds 1982 is hij werkzaam aan de Universiteit van Leiden waar hij promoveerde. Zijn huidige onderzoek betreft een aantal aspecten van AMPs.

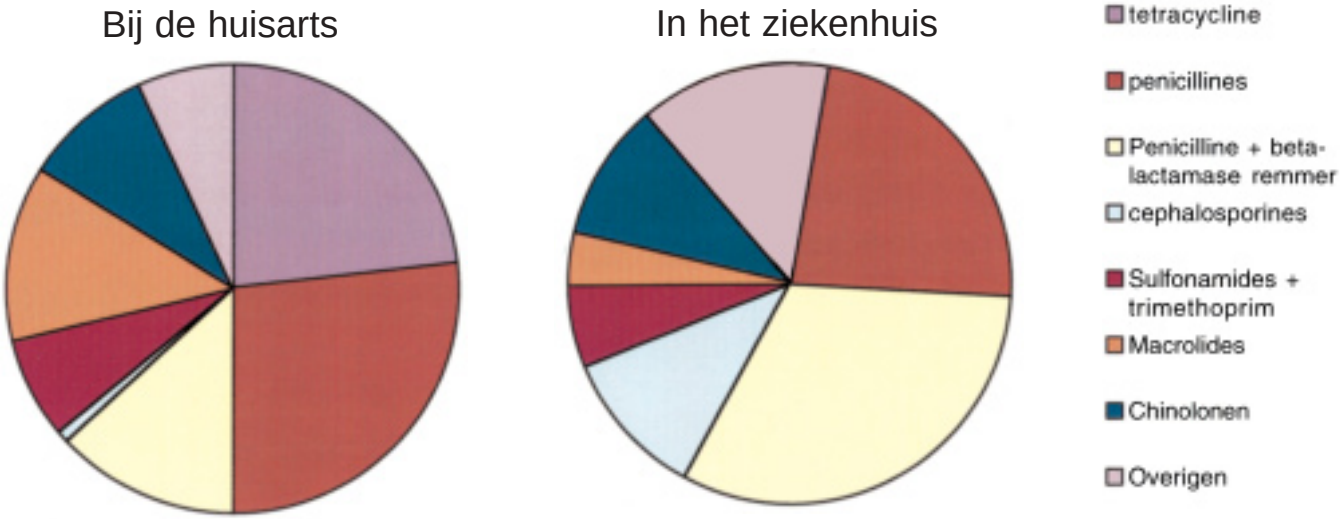
D.W. van Bekkum is emeritus hoogleraar in de Transplantatie-Biologie te Leiden. Hij verrichtte onder meer onderzoek naar aangeboren en verworven ziekten van het afweersysteem.

Macroliden

Macroliden zijn veel gebruikte antibiotica die eveneens inwerken op de eiwitsynthese. Tot deze groep behoren erythromycine en de nieuwere synthetische afgeleiden zoals claritromycine en azitromycine. (Zithromax). Macroliden worden toegepast bij luchtweg- en huidinfecties, vooral buiten het ziekenhuis, met name bij patiënten die allergisch zijn voor penicillines.
De werking berust op binding aan het 23S RNA in de 50S-subunit van het ribosoom. Daarmee verstoppen ze de zogenaamde 'exit tunnel', waardoor de groeiende eiwitketen na de koppeling van zes tot acht aminozuren niet verder kan worden verlengd en loskomt van het ribosoom.
Eén van de belangrijkste resistentie-mechanismen tegen macroliden is de modificatie (methylering) van één van de RNA-bouwstenen (adenine-nucleotide op positie 2058) in het 23S RNA. De aanwezigheid van deze ene methylgroep maakt de bacteriën in hoge mate resistent tegen alle macroliden. Een wat lager niveau van resistentie kunnen bacteriën bereiken door de macroliden actief naar buiten te pompen.

Chlooramphenicol en linezolid

Chlooramphenicol was het eerste echte antibioticum dat volledig systhetisch in grote hoeveelheden kon worden geproduceerd (1949). Het is vroeger veel gebruikt omdat het een betrekkelijk breed spectrum heeft.
Chlooramphenicol remt, evenals het kort geleden op de markt gebrachte linezolid (*zie kader nieuwe antibiotica*), de eiwitsynthese doordat ze binden aan de50S-subunit van het ribosoom. Resistentie tegen linezolid berust op specifieke mutaties in het 23S RNA. Een belangrijk resistentie-mechanisme tegen chlooramphenicol is de vorming van een enzym dat het chlooramphenicol modificeert (acetylering), waardoor het antibioticum niet meer bindt en onwerkzaam wordt.
Chlooramphenicol heeft in zeldzame gevallen (geschat tussen 1 op 25.000 en 1 op 100.000) een levensgevaarlijke bijwerking. Dit is de reden waardoor het momenteel bij ons nauwelijks meer wordt voorgeschreven. Het kan namelijk een dodelijke vorm van bloedarmoede veroorzaken. Deze bijwerking berust vermoedelijk op de remming van de eiwitsynthese in de mitochondriën van de beenmergcellen. Mitochondriën zijn in de loop van de evolutie



Het gebruik van diverse antibiotica in Nederland in de eerstelijnszorg en in het ziekenuis (Bron: SFK/SWAB)

Alexander Fleming

In de nazomer van 1928 was Alexander Fleming bezig met onderzoek aan stafylokokken, bacteriën die huidinfecties kunnen veroorzaken. Hij had petrischalen met stafylokokken op zijn werktafel staan die hij zo nu en dan opende en inspecteerde. Op een dag bleek één van de bacteriekweken geïnfecteerd te zijn door een schimmel. Fleming zag dat rond de schimmel een zône was waarin de bacteriën waren opgelost en hij concludeerde dat dit veroorzaakt was door een stof die de schimmel had uitgescheiden. Dit deed hem denken aan een bacterie-dodend eiwit, lysozym, dat hij een paar jaar eerder had ontdekt en dat wordt uitgescheiden door het neusslijmvlies en ook in eieren voorkomt. Maar lysozym had nauwelijks effect op stafylokokken.

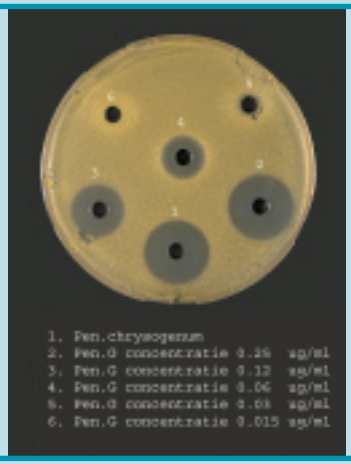
Fleming stuurde de schimmel naar Johanna Westerdijk, directrice van het Centraalbureau voor Schimmelcultures in Baarn (nu Utrecht). Zij determineerde de schimmel als *Penicillium notatum.* Fleming noemde de bacteriedodende stof 'penicilline' naar analogie met 'digitaline', de naam van de werkzame stof uit vingerhoedskruid *Digitalis.*

Fleming stelde ook vast dat penicilline werkzaam was tegen streptokokken, waaronder *haemolytische* streptokokken die roodvonk en kraamvrouwenkoorts veroorzaken en tegen pneumokokken, de belangrijkste verwekkers van longontsteking. Hoewel Fleming wel oog had voor mogelijk therapeutisch gebruik van penicilline, had hij zelf geen mogelijkheden om het actieve product te isoleren. Er gebeurde verder niet veel met Flemings bevindingen tot *Florey en Chain* eind dertiger jaren van de vorige eeuw het onderzoek oppakten.

Alexander Fleming tijdens zijn inauguratie als hoogleraar.

Herhaling experiment Fleming

Proeven zoals die gedaan zijn door Alexander Fleming zijn ook nu nog gemakkelijk uit te voeren met eenvoudige middelen. Hieronder zien we het resultaat van een proef met een penicilline producerende *Penicillium chrysogenum* stam die een week lang is gegroeid in 'bouillon'. Uit deze bouillon is 100 microliter genomen (gepipetteerd) en overgebracht in gaatje nr. 1, dat met een kurkboor is gestanst in een bouillon-agarplaat, waarop een gevoelige bacterie is geënt (zie figuur). De gevoelige bacterie is de geelkleurige Gram-positieve *Micrococcus luteus,* een onschuldige huidbacterie. De gaatjes nrs. 2 t/m 6 zijn gevuld met aflopende concentraties van een oplossing met daarin zuiver penicilline-G (concentraties: 0,25; 0,12; 0,06; 0,03 en 0,015 mg/l). De agarplaat is een gedurende een nacht bij een temperatuur van 37° celcius in een broedstoof gezet. Daarna is rondom het gaatje met de bouillon waarin de *Penicillium* stam was gegroeid, een cirkelvormige zône te zien waarin de *Micrococcus* bacterie niet is gegroeid. De doorsnede van de 'remzône' in gaatje nr. 1 is ongeveer gelijk aan de doorsnede van de zône rondom het gaatje met 0,25 mg/l penicilline. Dit is dus de concentratie penicilline die de schimmel tijdens de groei van een week heeft geproduceerd. Het spreekt vanzelf dat de industriële Penicilline-stammen anno 2003 een veel hogere productie halen.



Herhaling van de proef zoals Alexander Fleming die uitvoerde.
Met dank aan dr. P.W.M. van Dijck (DSM) voor de *Penicillium*-stam, E. Spalburg (RIVM) voor het uitvoeren van het laboratorium-experiment.
Foto: E. Rozendal (RIVM)

ontstaan uit symbiontische bacteriën. Daarom hebben zij een eigen eiwitsynthese, die wordt uitgevoerd door ribosomen die lijken op die van bacteriën en die daarom gevoelig zijn voor ontregeling door chloramphenicol.

Multidrug-resistentie (MDR)

Sommige bacteriën zijn resistent tegen verschillende antibiotica. Dit verschijnsel wordt multidrug-resistentie (MDR) genoemd. Het wordt veroorzaakt door de aanwezigheid van een pomp in de celmembraan van de bacteriën die in staat is antibiotica buiten de cel te houden. Het merkwaardige van deze pompen is dat ze in staat zijn diverse verbindingen, die sterk verschillen in structuur, uit de cel te pompen. Dergelijke pompen worden in veel verschillende bacteriën aangetroffen: zowel Gram-positieve als Gram-negatieve en zowel ziekteverwekkers als onschuldige bacteriën. Er bestaat een grote verscheidenheid in deze multidrug-resistentiepompen. Sommige zijn in staat twee antibiotica buiten de cel te houden, andere kunnen wel tien verschillende antibiotica wegpompen.

De genen die coderen voor deze pompen zijn bijna steeds gelegen op het chromosoom van de bacterie, maar in enkele gevallen liggen ze op een kleiner overdraagbaar stukje DNA (plasmide; *zie kader hoofdstuk 4*). Het spreekt voor zich dat het bestaan van deze pompen ernstige gevolgen heeft voor de bestrijding van infectieziekten. Immers, een aantal verschillende antibiotica wordt tegelijkertijd minder goed bruikbaar. Er blijven steeds minder antibiotica over waarvoor de multidrug-resistente bacteriën nog gevoelig zijn. De ontwikkeling van nieuwe antibiotica waartegen nog geen resistentie bestaat zou uitkomst moeten bieden, maar dat proces verloopt niet altijd even voorspoedig (*zie kader*). Een alternatieve oplossing zou een geneesmiddel kunnen zijn dat deze pompen inactiveert. Op het ogenblik is er een intensieve zoektocht naar dergelijke remmers van deze pompen gaande. Hoewel er al bemoedigende resultaten zijn bereikt, is de praktische toepassing nog ver weg.
Tijdens de behandeling van kankerpatiënten met chemotherapeutica ontstaan soms resistente tumorcellen. Ook daar ontstaat in één klap resistentie tegen een breed scala van middelen en ook daar is de verklaring dat deze kankercellen beschikken over een multidrug-resistentie pomp. Het is interessant dat de aminozuursamenstelling van het eiwit waaruit deze pomp bestaat, een grote verwantschap vertoont met de eiwitten in de multidrug-resistentie pompen van bacteriën.

Tot slot

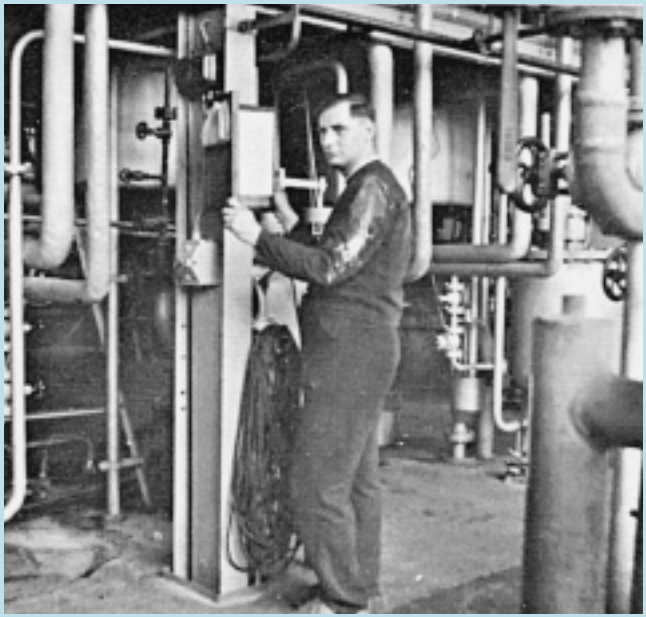
Er zijn de afgelopen 75 jaar honderden verschillende antibiotica ontwikkeld. Zoals hierboven beschreven staat, hebben deze antibiotica een grote diversiteit aan werkingsmechanismen. Echter,door de oneindige variabiliteit van bacteriën lijkt het ontstaan van resistentie tegen antibiotica haast onvermijdelijk.

Penicilline-productie in Nederland

Tijdens de Tweede Wereld oorlog worden in Amerika en Engeland al productielijnen voor penicilline opgezet, maar als gevolg van de Duitse bezetting is het middel in Nederland niet beschikbaar. Francois Waller,de directeur van de Nederlandse Gist- en Spiritusfabriek in Delft, hoort bij toeval in de nazomer van 1944 via Radio Oranje dat er een nieuw wondermiddel is tegen infecties. Met slechts één publicatie van Fleming start Waller in het diepste geheim zijn onderzoek. Zijn team kan voortborduren op de uitgebreide kennis van fermentatie-processen die in de Delftse fabriek aanwezig is. Voor hun onderzoek gebruiken zij de schimmel Penicillium baculatum. Deze hebben zij geselecteerd uit een aantal Penicillium-stammen die zij hebben ontvangen van Johanna Westerdijk, de directrice van het Centraal Bureau voor Schimmelcultures. De schimmel wordt gekweekt in melkflessen en produceert penicilline (*zie foto*). Het geneesmiddel kon in die tijd slechts op twee patiënten worden getest. Als het Amerikaanse penicilline na de oorlog Nederland bereikt, blijkt het identiek te zijn aan het Delftse penicilline.

De Nederlandsche Gist- en Spiritusfabriek, inmiddels onderdeel geworden van DSM (DSM Anti-Infectives), is in de jaren na de Tweede Wereldoorlog uitgegroeid tot de grootste bulkproducent van penicillines en cefalosporines in de wereld. Het bedrijf heeft momenteel een leidende marktpositie op het gebied van anti-infectiva en verschillende tussenproducten die gebruikt worden in antibiotica. Bij het bedrijf gaat vooral veel aandacht uit naar verbetering van het leveringsproces en het ontwikkelen van de enzymatische technologie. DSM Anti-infectives ontwikkelt geen nieuwe antibiotica, dat vindt plaats bij de farmaceutische industrie.

Melkflessen met penicillium baculatum (Bron: DSM)



De penicilline-fabriek

Geen golf van nieuwe antibiotica

Omdat bacteriën steeds ongevoeliger worden voor de thans beschikbare antibiotica, is er behoefte aan nieuwe middelen. Fabrikant Pharmacia bracht in 2000 voor het eerst sinds jaren een antibioticum op de markt in een nieuwe klasse, de oxazolidinonen. Hoewel ook andere bedrijven werken aan nieuwe middelen, wordt de komende jaren geen golf van nieuwe antibiotica verwacht. De ontwikkeling van nieuwe antibiotica kost veel tijd en geld, zonder garantie op succes vooraf.

Modificaties

Antibiotica worden ingedeeld in klassen op basis van hun structuur en hun werkingsmechanisme. Binnen één klasse kunnen wel twintig verschillende middelen op de markt zijn. Maar wanneer een micro-organisme resistent wordt tegen een bepaald antibioticum helpen andere middelen uit diezelfde klasse vaak ook niet meer of minder goed. Netty Dorrestijn, medisch adviseur bij Pharmacia, verklaart waarom er zo lang geen volledig nieuwe antibiotica zijn bijgekomen als volgt: ‘Rond 1960 waren er negen klassen antibiotica. Infectieziekten waren toen geen interessant gebied meer, want met het toen beschikbare arsenaal aan antibiotica leek het mogelijk om alle infecties te bestrijden. Bedrijven gingen zich meer toeleggen op andere ziekten, zoals kanker, ouderdomsziekten en later Aids. Er kwamen wel nieuwe antibiotica op de markt, maar dat waren allemaal modificaties van bestaande middelen.’

Tijd en geld

Pas veel later, toen resistentie een probleem begon te worden, zijn de onderzoekslijnen weer opgestart. Maar dat kost tijd. Het onderzoek naar de oxazolidinonen bijvoorbeeld is al in 1987 gestart. Het lange ontwikkeltraject en de hoge kosten die dat met zich meebrengt, verklaren waarom het onderzoek naar nieuwe geneesmiddelen.voornamelijk in de farmaceutische industrie plaats vindt. ‘Voor universiteiten is het te duur’, volgens Dorrestijn. ‘Het ontwikkelingstraject voor een geneesmiddel kost tegenwoordig gemiddeld meer dan een half miljard dollar. Het ontwikkelen van nieuwe medicijnen was vroeger nog een kwestie van veel stoffen testen en een beetje geluk hebben. Tegenwoordig zijn geneesmiddelen kunstmatig te ontwerpen met behulp van simulatie op de computer. Een medicijn doet immers niet meer dan reageren met een ander molecuul in het lichaam. En als de structuur van dat doelmolecuul bekend is, kan je een molecuul ontwerpen dat er precies op past.’

Nieuw mechanisme

De nieuwe oxazolidinonen hebben hun aangrijpingspunt in de eiwitsynthese van de bacterie. Dit is op zichzelf niet nieuw, want de reeds genoemde bestaande macroliden doen dat ook. Die remmen echter het langer worden van eiwitketens. Oxazolidinonen daarentgen, hebben hun werking al een paar stappen eerder in dit proces, en volgens een heel nieuw mechanisme (zie onder eiwitsynthese-remmers). Deze nieuwe antibiotica kunnen dus worden ingezet bij de bestrijding van micro-organismen die resistent zijn tegen andere klassen van verbindingen. Op dit moment is linezolid geregistreerd voor de behandeling van ernstige infecties met Gram-positieve bacteriën, inclusief MRSA, enterokokken die resistent zijn tegen vancomycine en pneumokokken die resistent zijn tegen penicilline. Linezolid wordt niet door huisartsen voorgeschreven. Het is bedoeld voor gebruik in ziekenhuizen.

3 Verspreiding van resistentie

J.A.A. HOOGKAMP–KORSTANJE

A.H. STOUTHAMER

L.M. WIJGERGANGS

J.A.A.Hoogkamp-Korstanje *studeerde geneeskunde aan de Universiteit Utrecht, specialiseerde zich aldaar in de Medische Microbiologie en promoveerde op een proefschrift over darmflora. Als arts-microbioloog is zij vooral werkzaam op het terrein van de klinische microbiologie en patiënt-gebonden onderzoek. Zij verrichtte wetenschappelijk onderzoek aan Yersinia-infecties en de ziekte van Lyme.Tot 1980 was zij wetenschappelijk hoofdmedewerker aan de afdeling Medische Microbiologie van de Universiteit Utrecht. Van 1981-1991 staflid van het Streeklaboratorium voor de Volksgezondheid in Friesland en vanaf 1991 is zij Hoogleraar Medische Microbiologie aan het Universitair Medisch Centrum St. Radboud te Nijmegen.*

A.H. Stouthamer *is emeritus hoogleraar microbiologie aan de Vrije Universiteit te Amsterdam.*

L.M. Wijgergangs *is journaliste.*

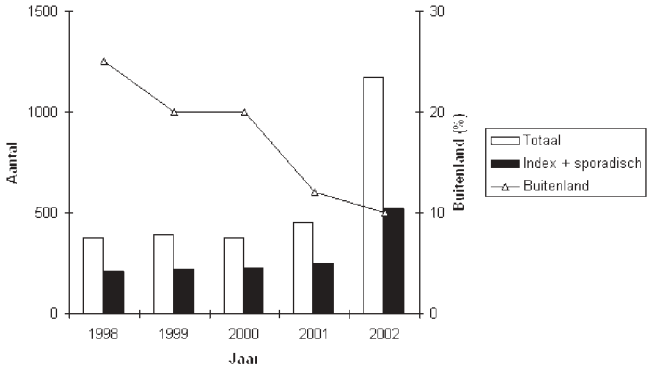
Resistentie in Nederland

Het vóórkomen van resistente bacteriën die van belang zijn voor de volksgezondheid wordt in Nederland sinds 1988 geregistreerd. Acht regionale bacteriologische laboratoria verspreid over het land, zenden de resultaten van alle door hen uitgevoerde gevoeligheidstesten naar het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), waar deze gegevens verder geanalyseerd worden. De acht deelnemende laboratoria bestrijken ongeveer een kwart van de Nederlandse bevolking. De bacterie-isolaten zijn afkomstig van patiënten in ziekenhuizen en poliklinieken. Jaarlijks worden ruim 50.000 isolaten onder de loep genomen. De meeste zijn afkomstig uit urine, sputum of pus. Coli-bacterien (*Escherichia coli*) en *Staphylococcus aureus* worden het meest geïsoleerd. *Streptococcus pneumoniae* is één van de belangrijkste veroorzakers van luchtweginfecties en kan ernstige longontstekingen veroorzaken.

Blaasontsteking

De meest voorkomende verwekker van urineweginfecties is *Escherichia coli.* Vanuit zijn natuurlijke verblijfplaats in de darmen kan de coli-bacterie gemakkelijk de urinewegen infecteren.
Wanneer een patiënt met een blaasontsteking bij de huisarts komt, zal deze een middel voorschrijven waarvan hij verwacht dat dit bij tenminste 90 procent van de patiënten effectief is. Er zijn weinig gegevens bekend over de resistentie van *E. coli* onder dat deel van de bevolking dat buiten de ziekenhuizen wordt behandeld. Uit onderzoek uitgevoerd in Zuid-Limburg onder huisartspatiënten met een urineweginfectie is gebleken dat de aangetroffen *E. coli* bacterie in 18 procent van de gevallen resistent blijkt te zijn tegen trimethoprim. Dit middel is bij veel artsen de eerste keus. Het resistentiepercentage bij patiënten die al vaker behandeld zijn voor urinewegproblemen en doorverwezen zijn naar het ziekenhuis is zelfs 30 procent. Dit is een direct gevolg van het gebruik van trimethoprim.
In de RIVM-surveillance van de ziekenhuizen wordt even-

eens een toename waargenomen van resistentie van *E. coli* tegen trimethoprim. In 1995 bedroeg deze resistentie bijna 18 procent, in 2001 ruim 22 procent. Ook resistentie tegen andere antibiotica, als co-trimoxazol (een combinatie van trimethoprim en sulfamethoxazol), amoxicilline en ciprofloxacine is in deze periode toegenomen.
Deze gegevens maken duidelijk dat tegenmaatregelen dringend nodig zijn. In de praktijk betekent dit meestal dat naar nieuwe middelen wordt gezocht. Tien jaar geleden werden de zogenoemde fluorochinolonen geïntroduceerd, onder andere als alternatief voor trimethoprim bij de behandeling van urineweginfecties. In de afgelopen jaren is de resistentie van *E. coli* voor fluorochinolonen op sommige plaatsen in Nederland opgelopen van nul naar zeven procent. Hieruit blijkt dat resistenties bij bacteriestammen zich vrij snel kunnen ontwikkelen.



MRSA in Nederland. (Bron: RIVM)

Stafylokokken

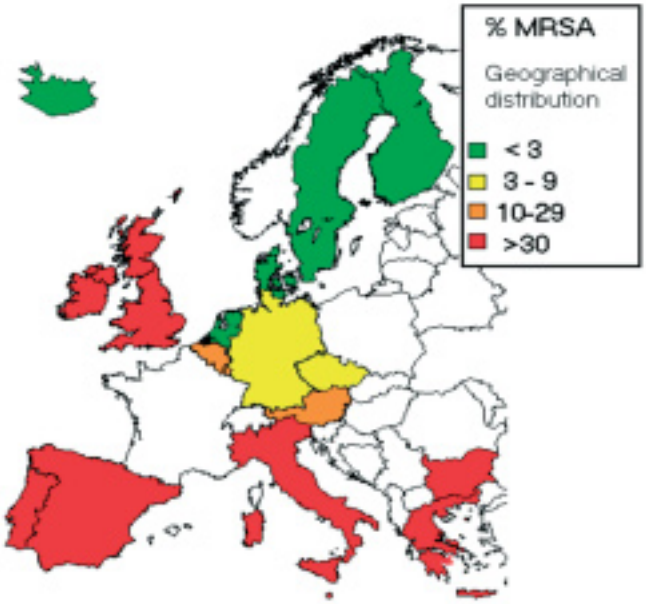
De bacterie *Staphylococcus aureus* wordt het meest geïsoleerd op de huid en uit pus. Als stafylokokken via de huid in de bloedbaan terecht komen, kan dit zeer ernstige infecties veroorzaken, zoals endocarditis (ontsteking van het hart) en osteomyelitis (ontsteking van het bot). Dit risico – dat gelukkig gering is – bestaat in principe bij alle ingrepen in ziekenhuizen waarbij buisjes door de huid heen in bloedvaten worden gebracht. Wanneer daardoor een dergelijke infectie plaatsvindt met de methicilline resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA), wordt de behandeling veel lastiger. In ons land treffen worden nog maar weinig resistente stafylokokken aangetroffen. MRSA wordt in de Nederlandse ziekenhuizen angstvallig bestreden met strenge hygiënische maatregelen. De resistentie tegen methicilline is in de periode 1995-2001 dan ook nauwelijks toegenomen: van 0,3 naar 0,5 procent. Het midddel Co-trimoxazol vormt een goed alternatief tegen stafylokokken. Gentamycine en vancomycine zijn in ons land ook nog actief tegen vrijwel alle MRSA-bacteriën.

Pneumokokken

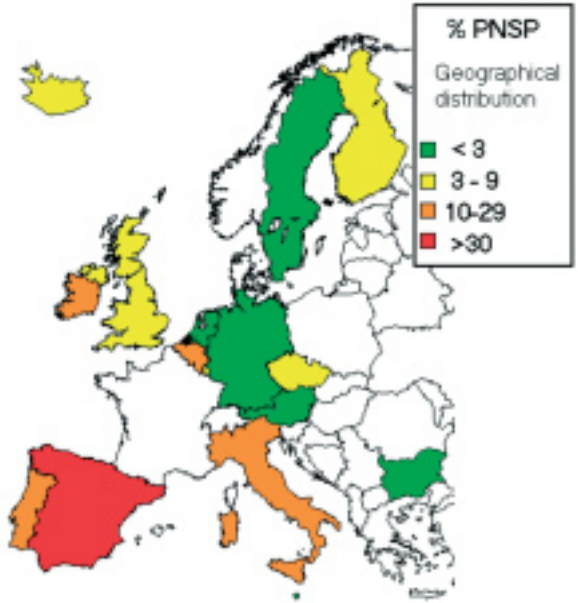
Penicilline is al meer dan een halve eeuw het beste middel voor de behandeling van longontsteking veroorzaakt door pneumokokken. In Nederland zijn resistente pneumokokken zeldzaam, terwijl in sommige andere landen het percentage al opgelopen is naar 50 procent. Met het oog op het grote aantal 'overwinteraars' in zuidelijke streken, zou men veel import van resistente stammen verwachten via patiënten uit Frankrijk of Spanje, maar tot nu toe is dit nauwelijks waargenomen. In 1995 bedroeg de resistentie van pneumokokken tegen penicilline 0,8 procent, tegen 1,1 procent in 2001.
De penicilline-resistentie van pneumokokken wordt gecompliceerd door co- resistentie tegen macroliden. Wereldwijd ziet men deze stijgen. Zorgwekkend is dat het zogenoemde 'transposon' (*zie kader 'genetische overdracht van resistentie'*) waarop het gen dat codeert voor de macrolide-resistentie aanwezig is, vaak ook genen bevat die coderen voor penicilline- of cefalosporine-resistentie. Macroliden, met name erythromycine, werden tot 10 jaar geleden in Nederland niet veel toegepast vanwege de bijwerkingen. In de afgelopen jaren zijn nieuwere macroliden ontwikkeld met minder bijwerkingen en verbeterde activiteit. Deze antibiotica, waaronder het azytromycine (merknaam zithromax), worden voornamelijk toegepast bij bronchitis en milde longontsteking. De laatste jaren is er in Nederland een toename te zien in het macrolidengebruik èn (uiteraard) een toename van de resistentie. Zo is de resistentie van pneumokokken tegen het macrolide erythromycine toegenomen van 2,7 procent in 1995 naar 6,7 procent in 2001.

Resistentie in Europa

In diverse andere landen is men ook al jaren bezig het resistentieprobleem in kaart te brengen. De Europese Unie heeft in 1998 de zogenaamde 'Copenhagen Recommendations' gepubliceerd, waarbij de aangesloten landen dringend aangeraden wordt de omvang van



MRSA in Europa (Bron: EARSS)



Het voorkomen van penicilline resistente pneumokokken (PNSP) in Europa (Bron: EARSS)

resistenties nationaal en internationaal te registreren en te vergelijken. De surveillance van de resistentie moet inzicht geven in het vóórkomen en de ontwikkeling van resistentie voor diverse antibiotica in de loop der tijd. Daarnaast wordt aanbevolen het fundamentele onderzoek naar het ontstaan van resistentie op te voeren.
Het resultaat van deze oproep was de oprichting van het 'European Antimicrobial Resistance Surveillance System' (EARSS) in 1999 op initiatief van Nederlandse onderzoekers. In totaal doen 800 laboratoria uit 28 Europese landen mee aan dit surveillance-project, waarbij resistentiegegevens van *Escherichia coli, Streptococcus pneumoniae, Staphylococcus aureus, Enterococcus faecium* en *Enterococcus faecalis,* die geïsoleerd zijn uit bloed van patiënten met sepsis (bacteriële bloedvergiftiging), worden verzameld. Deze resistentiegegevens worden met elkaar vergeleken en op basis daarvan stelt men aanbevelingen op om de resistentie in te dammen. In dit Europese project participeren 21 grote Nederlandse laboratoria, die ongeveer 40 procent van de bevolking bestrijken.
Uit de databank van deze uitgebreide studie blijkt dat er grote verschillen bestaan in de omvang van de problematiek in verschillende landen. Dit hangt waarschijnlijk samen met verschillen in antibioticumgebruik en in preventieve maatregelen in de ziekenhuizen. Koppeling van de gegevens van EARSS met die van een inventarisatie van het antibioticumgebruik in Europa zullen dergelijke relaties duidelijker aan het licht moeten laten komen.

Colibacterie

In 2001 is E. coli als eerste Gram-negatieve bacterie toegevoegd aan de registratie van het EARSS-project, en wel om drie redenen. 1) De colibacterie is representatief voor alle Gram-negatieve bacteriën, 2) hij veroorzaakt frequent bloedvergiftiging, en 3) hij kan resistent worden. Resistentie tegen penicillines en trimethoprim wordt al regelmatig waargenomen en ook tegen fluorochinolonen

neemt de resistentie snel toe. Het is opvallend dat de resistentie tegen nitrofurantoine op een zeer laag niveau blijft. Weliswaar wordt er inmiddels ook al multidrug-resistentie (MDR) waargenomen, maar deze bacteriestammen zijn in Europa nog relatief zeldzaam.

Stafylokokken

Van de ziekenhuisinfecties met resistente bacteriën verspreidt Staphylococcus aureus zich het snelst .In veel Europese landen heeft men met dit probleem te kampen. Al kort na de introductie van methicilline zijn de eerste gevallen van resistentie gemeld. De verspreiding van MRSA hangt samen met onvoldoende hygiënische maatregelen in ziekenhuizen om deze verspreiding te voorkomen, dit waarschijnlijk in combinatie met een hoog antbiotica-gebruik. De aanwezigheid van MRSA in Europa varieert sterk, zowel per land als per ziekenhuis. In de Scandinavische landen en in Nederland komt MRSA heel weinig voor, terwijl het percentage in de Zuid-Europese landen, Engeland, Ierland en Israel veel hoger is, soms zelfs boven de 40 procent. Deze verschillen worden voornamelijk toegeschreven aan grote verschillen in de ziekenhuishygiëne.

Resisentie tegen tenminste drie verschillende typen antibiotica (multidrug-resistentie), blijkt erg veel voor te komen bij MRSA, terwijl dit bij methicilline *gevoelige* stafylokokken zelden het geval is. In de periode 1999-2001 zijn er slechts twee vancomycine resistente MRSA stammen aangetroffen (in Frankrijk).
Het is dan ook niet verwonderlijk dat vancomycine vaak wordt gebruikt voor de behandeling van MRSA.

Pneumokokken

Wereldwijd is de penicilline resistentie van pneumokokken een groot probleem. Zij veroorzaken ernstige infecties met een aanzienlijke sterfte, in het bijzonder longontsteking en hersenvliesontsteking bij jonge kinderen en bejaarden.
Tot de resistentie opdook was penicilline altijd een goed en betrouwbaar antibioticum voor deze infecties. Sindsdien is men gedwongen in gebieden waar deze resistentie bestaat, andere middelen te gebruiken die vaak duurder zijn en meer bijwerkingen hebben.
In het EARSS-project zijn in de periode 1999-2001 meer dan 15.000 invasieve isolaten van *Streptococcus pneumoniae* onderzocht op hun gevoeligheid voor penicilline. De landen rondom de Middellandse Zee hebben het hoogste percentage resistente pneumokokken. In de Scandinavische landen komt resistentie veel minder voor. Een groot deel van deze stammen is ook getest op gevoeligheid voor erythromycine. Het hoogste percentage erythromycine resistentie is gevonden in Italië, Frankrijk en België (> 30 procent), terwijl de laagste percentages zijn gevonden in Tsjechië (< 3 procent), gevolgd door Nederland, Duitsland, Oostenrijk en IJsland (3-10 procent). De resistentie tegen cephalosporines en fluorochinolonen bij de penicilline resistente pneumokokken varieert eveneens sterk van land tot land: van 0 tot 23 procent.
De meeste enterokokken-infecties worden veroorzaakt door *Enterococcus faecalis* en *Enterococus faecium.* Gedurende de laatste tien jaar is de ampicilline-resistentie van *E. faecium* sterk toegenomen. De behandeling van infecties met enterokokken is lastig vanwege de ongevoeligheid voor veel verschillende antibiotica.
Het EARSS-project heeft de twee bovengenoemde enterokokken vanaf 2001 in het registratie-systeem opgenomen. Ongeveer 70 procent van de geïsoleerde *E. faecium* bacteriën is aminopenicilline-resistent. Resistentie komt meer voor in Oost-Europa.
De eerste vancomycine-restente enterokok (VRE) is al in 1986 geïsoleerd en neemt sindsdien vooral in de Verenigde Staten toe. Invasieve VRE komt nog niet zo veel voor in Europa, maar in vier Europese landen toch al in meer dan tien procent van de gevallen.

Herkomst van resistentie-genen

De overdracht van resistentie-genen heeft geleid tot het ontstaan van de wereldwijd aanwezige MRSA, die in sommige landen verantwoordelijk is voor 30 tot 40 procent van de stafylokokken-infecties. Veel van deze stammen zijn multi-resistent, omdat het genetisch materiaal dat wordt overgedragen niet alleen het gen bevat dat codeert voor de methicilline-resistentie, maar tevens genen bevat die coderen voor voor andere resistenties.
Het gen dat bij MRSA codeert voor de methicilline-resistentie (*mecA*), is waarschijnlijk oorspronkelijk afkomstig van een *Staphylococcus epidermidis.* Dit is een huidbacterie, die bij gezonde mensen zelden een infectie veroorzaakt en die van nature resistent kan zijn. Ook de plotseling opduikende penicilline-resistentie bij pneumokokken en meningokokken is afkomstig van bacteriën die bij iedereen in de slijmvliezen van de mond en het maagdarmkanaal en op de huid voorkomen.
Het gen dat verantwoordelijk is voor de wereldwijde

resistentie van meningokokken tegen penicilline (*penA*), is mogelijk ook afkomstig uit een *Neisseria* of een *Moraxella* bacteriesoort, die beiden tot de normale bacterieflora van de keel behoren. Zo lijkt ook het gen dat de penicillineresistentie van pneumokokken veroorzaakt (*penR*), overgesprongen te zijn vanuit *Streptococcus mitis,* ook een normale keelbewoner. Kennelijk komt de overdracht van genetisch materiaal tussen bacteriën in onze darmen en luchtwegen veel voor. Op die plaatsen leven zeer veel verschillende soorten bacteriën dicht op elkaar in aantallen tot wel 10^{12} per ml, die zich continu vermenigvuldigen. Het is niet moeilijk voor te stellen dat daar een levendige uitwisseling van genetisch materiaal kan plaats vinden. Ook in een ziekenhuis waar resistente stammen circuleren kan gemakkelijk uitwisseling van resistentie-genen plaatsvinden. Gebleken is dat de omstandigheden in wonden, urine en pus ook uitermate faciliterend zijn voor overdracht van genetisch materiaal.

Verspreiding van resistente stammen

Verspreiding van resistente bacteriestammen ziet men vooral in zogenaamde gesloten of semi-gesloten gemeenschappen: intensive care units in ziekenhuizen, crèches, bejaardenhuizen, verzorgingshuizen en internaten. Veelvuldig contact binnen een beperkte groep mensen zal altijd met uitwisseling van bacteriën gepaard gaan. Bacteriën worden overgedragen van mens op mens via de handen en allerhande voorwerpen. Zo ook resistente stammen zoals in ziekenhuisafdelingen waar als gevolg van de selectiedruk door veelvuldig antibiotica-gebruik veel resistente bacteriën vóórkomen in de huid- en darmflora van patiënten en verplegend personeel. Deze soort ziekenhuisinfecties zijn een ongewenste bijwerking van het ruime antibioticumgebruik bij patiënten,die tengevolge van hun ziekte vatbaarder zijn voor infecties.
Door contact met de handen worden voorwerpen in de omgeving besmet. In gesloten afdelingen kunnen ze op meubilair, wanden, gordijnen, kamerschermen, beddengoed, wastafels, beademingsapparatuur, uitzuigapparatuur en vele andere voorwerpen worden gevonden. Speciale maatregelen voor desinfectie en schoonmaak, strikte voorschriften voor het contact met patiënten en isolatiemaatregelen zijn nodig om de verspreiding van resistente bacteriën tegen te gaan. Buiten de gesloten afdelingen, waar geen selectiedruk is en waar het contact tussen mensen in het algemeen minder intensief is, verdwijnen sommige resistente bacteriestammen vanzelf. Een stam met resistentie-genen moet deze vóór de celdeling vermeerderd hebben, hetgeen energie en bouwstenen kost. Ook de vertaling van de resistentie-genen in eiwitten kost energie en bouwstenen. De gevoelige stam, die de resistentie-genen mist, draagt deze last niet. Dit betekent dat bij afwezigheid van het betreffende antibioticum, de gevoelige stam een competitief voordeel heeft ten opzichte van de resistente stam. De gevoelige bacterie zal dus op den duur de resistente stam verdringen.

Milieu

Ook beperking van de verspreiding van resistente bacteriën in het milieu is van groot belang. Resistente bacteriestammen kunnen in het milieu terechtkomen met de feces en de urine van mensen en dieren die met antibiotica behandeld werden. In de veeteelt worden antibiotica ook als groeibevorderaars toegepast en voor dat doel aan het voer toegevoegd (zie kader). Ook in de landbouw worden antibiotica op grote schaal gebruikt, bijvoorbeeld in de fruitteelt ter bestrijding van schadelijke bacteriën. Eén en ander betekent dat ons milieu antibiotisch aanzienlijk belast kan worden. In de grond, oppervlaktewater, recreatiewater, zwembaden en zelfs in zeewater en in planten zijn resistente bacteriën aangetroffen en kan derhalve ook uitwisseling van resistentie-genen plaatsvinden. Resistentie is dus niet beperkt tot ziekenhuizen en patiënten zoals dikwijls wordt verondersteld.

Tot slot

Het zal heel veel moeite kosten om de voortschrijding van resistentie een halt toe te roepen. Daartoe moeten bestaande handelwijzen drastisch worden veranderd. Enerzijds om de selectiedruk te verminderen, anderzijds om milieufactoren zodanig te verbeteren dat resistentie minder gemakkelijk ontstaat en minder gemakkelijk wordt verspreid. Surveillance is een goed middel gebleken om de verspreiding van resistentie en veranderingen in het resistentiepatroon te kunnen volgen. Deze gegevens vormen de basis voor te nemen maatregelen. Uitwisseling van gegevens op nationaal en internationaal niveau draagt veel bij tot een beter begrip van de resistentie.

Overdracht van ge

D.W. van Bekkum

Genetisch materiaal kan van het ene organisme naar het andere worden overgedragen en wel op verschillende manieren. Wordt de overdracht gevolgd door stabiele inbouw in het genetisch materiaal (DNA) van de ontvanger, dan wordt dit 'horizontale' – ook wel 'laterale' – DNA-overdracht genoemd. Dit in tegenstelling tot de 'verticale' overdracht zoals die plaatsvindt van ouders naar hun nageslacht. DNA-analyse heeft aangetoond dat horizontale DNA-overdracht mogelijk is tussen de meest uiteenlopende organismen.
Grote delen van ons DNA zijn waarschijnlijk oorspronkelijk afkomstig van stukjes DNA afkomstig van bacteriën die in de loop van de evolutie zijn overgedragen.
Bij bacteriën leidt horizontale overdracht van genetisch materiaal veel eerder tot stabiele veranderingen van de soort of stam dan bij meercelligen zoals de mens, omdat bacteriën zich zo snel vermenigvuldigen. Horizontale genoverdracht komt het meest voor tussen nauw verwante bacteriesoorten. Overdracht tussen minder verwante soorten is vrij zeldzaam. Van een groot aantal bacteriën is de samenstelling van het totale genetisch materiaal (= genoom) inmiddels volledig bekend. Deze analyses bevestigen eerdere vermoedens dat horizontale genoverdracht een belangrijke rol speelt bij de evolutie van bacteriën. De verspreiding van de resistentie tegen antibiotica is daar een speciaal voorbeeld van.
Voor de overdracht van genetisch materiaal bestaan bij bacteriën drie mechanismen:

- transductie
- transformatie
- conjugatie

Transductie
Bij transductie wordt genetisch materiaal door een bacteriofaag (een virus dat bacteriën infecteert) overgebracht. Een bacteriofaag bestaat uit enkel- of dubbelstrengs DNA of RNA dat omhuld is met een eiwitmantel. Transducerende fagen bevatten dubbelstrengs DNA. Zij kunnen zich alleen vermeerderen in een gastheercel en maken daarbij gebruik van de eiwitsynthese en DNA-replicatie machinerie van de gastheer. Bij dit replicatie-proces kunnen gemakkelijk DNA-fragmenten van de bacterie in de bacteriofaag worden ingebouwd. Een bacteriofaag die voorkomt bij de bacterie *Escherichia coli,* kan ongeveer twee procent van het totale DNA van de colibacterie meenemen. Als zo'n bacteriofaag een volgende colibacterie infecteert kan hij op deze manier stukjes DNA die afkomstig zijn van de vorige gastheer binnenbrengen in de nieuwe gastheer. Dit 'vreemde' DNA kan vervolgens tijdens de deling van de gastheer in diens DNA worden ingebouwd. Als dit DNA-fragment toevallig codeert voor een eiwit dat een resistentie veroorzaakt, is de ontvangende bacterie daarmee ook resistent geworden. Dit proces van transductie is op zich een zeldzame gebeurtenis. In bacteriën die in zeewater voorkomen, is gebleken dat deze overdracht ('gentransfer') slechts in 1 op de 100 miljoen bacteriofaaginfecties plaatsvindt. Maar door het enorme aantal bacteriën – met hun bacteriofagen – en hun hoge concentratie bijvoorbeeld in de darminhoud, zorgt ervoor dat dit mechanisme toch een rol speelt bij de verspreiding van resistentie tegen antibiotica.
Deze rol wordt overigens nog beperkt doordat transductie uitsluitend plaats kan vinden tussen bacteriën van dezelfde soort. Bacteriofagen zijn namelijk zeer gastheer-specifiek, zij infecteren alleen bacteriën van één soort en soms zelfs alleen maar bepaalde subpopulaties binnen één soort. Al deze restricties maken dat verspreiding van resistentie via transductie in veel gevallen beperkt blijft tot deze subpopulaties en gewoonlijk niet zo snel gaat.

Transformatie
De term transformatie wordt gebruikt voor de opname van 'naakt' DNA uit de omgeving van een cel en de inbouw ervan in het DNA van deze cel. Een milieu waar

veel bacteriedelingen plaatsvinden en ook veel 'natuurlijke' sterfte van bacteriën, zijn ook grote hoeveelheden DNA-fragmenten afkomstig van deze gedesintegreerde bacteriën aanwezig. Wanneer zo'n DNA-fragment door een bacteriecel wordt opgenomen, kan het, wanneer er voldoende overeenkomst bestaat met het DNA van deze gastheer, in diens chromosoom worden ingebouwd. Dit laatste gaat niet zo gemakkelijk.
Veel gemakkelijker is de transformatie door middel van zogenoemd 'extra-chromosomaal' DNA dat in veel bacteriën aanwezig is in de vorm van zogenaamde 'plasmiden'.
Plasmiden zijn extrachromosomale elementen van verschillende omvang. Ze bestaan meestal uit een cirkelvormig stuk dubbelstrengs DNA dat 'zelf-replicerend' is en stabiel wordt overgeërfd. In het geval van transformatie door plasmiden is inbouw van de op het plasmide aanwezige overgedragen genen naar het chromosomale DNA van de gastheer dus niet nodig. Als de plasmiden resistentie-genen bevatten, zullen de ontvangende bacteriën èn hun nakomelingen resistent zijn. Zowel chromosomaal DNA als plasmide-DNA kan resistentie-genen bevatten. Er kan ook uitwisseling van genen plaatsvinden tussen chromosomaal DNA en plasmide-DNA. Sommige plasmiden zijn alleen overdraagbaar tussen een beperkt aantal soorten bacteriën, andere zijn gemakkelijk overdraagbaar naar vele verschillende soorten. De uitwisseling van plasmiden tussen Gram-positieve en Gram-negatieve bacteriën is ongewoon. Echter, sommige plasmiden hebben de eigenschap dat ze zichzelf naar een andere bacteriecel kunnen overbrengen door het proces van conjugatie (zie verderop) op gang te brengen.Ze bevatten de fertiliteitsgenen die nodig zijn voor de conjugatie.
Plasmiden komen in alle bacteriën voor, vaak bevatten bacteriecellen meer -tot enkele tientallen- copieën van één plasmide of verschillende plasmiden. Plasmiden zijn niet zonder betekenis voor hun gastheer. Sommige plasmiden coderen bijvoorbeeld voor de machinerie die nodig is voor herstel van fouten in het DNA van de gastheer, of voor de replicatie en recombinatie van de DNA-keten. Zij kunnen de genetische informatie bevatten voor productie van toxinen, of voor de ontgifting van schadelijke stoffen. Plasmiden leveren een bijdrage aan regulerende systemen voor de DNA-stofwisseling (DNA-metabolisme), introduceren of activeren nieuwe stofwisselingsprocessen en vervangen defecte eiwitten met functioneel vergelijkbare plasmide-eiwitten. Zo dragen zij bij tot de adaptatie en overleving van de bacteriën.
Het is niet goed bekend hoeveel van de 'resistentie-overdrachten' op het conto van transformatie-processen moet worden geschreven.
Sommige onderzoekers veronderstellen dat de verminderde gevoeligheid van pneumokokken voor penicilline veroorzaakt is door transformatie met resistentiegenen. Anderen zijn van mening dat deze resistente pneumokokken stammen zijn ontstaan door conjugatie.

Conjugatie
Conjugatie is het proces waarbij de overdracht van van DNA direct van de ene bacteriecel naar een andere plaatsvindt. Algemeen wordt aangenomen dat overdracht door conjugatie verreweg de meest voorkomende vorm van resistentie-overdracht is. De conjugatie begint met een contact tussen het uiteinde van een 'pilus' (de zogenoemde 'sexhaar') van de donor-bacterie met de celwand van de ontvanger-bacterie. Vervolgens trekt de pilus zich samen waardoor de partners met de wanden tegen elkaar komen te liggen. Op de contactplaats ontstaat dan een opening waardoor de inhoud van de twee cellen met elkaar in verbinding staat. Naar analogie met de sexuele voortplanting bij hogere organismen wordt die verbinding de 'sex-pore' of 'sex-opening' genoemd. Door deze verbinding wordt genetisch materiaal van de donorbacterie naar de ontvanger overgebracht. Het DNA dat wordt doorgegeven is een copie die tevoren door

duplicatie van het DNA van de donor is aangemaakt. Deze copie bevat ook altijd de genen die nodig zijn voor de vorming van het conjugatie-apparaat., de zogenoemde 'seksfactoren'. De conjugatie-genen liggen bij sommige bacteriesoorten op het chromosoom, maar bij de meesten zijn ze onderdeel van een plasmide. Hoewel conjugatie het meeste voorkomt binnen dezelfde soort is DNA-overdracht door middel van conjugatie ook mogelijk tussen diverse verschillende bacteriesoorten. Er zijn zelfs gevallen beschreven waarbij genoverdracht plaatsvindt van bacteriën naar gisten en van bacteriën naar planten.

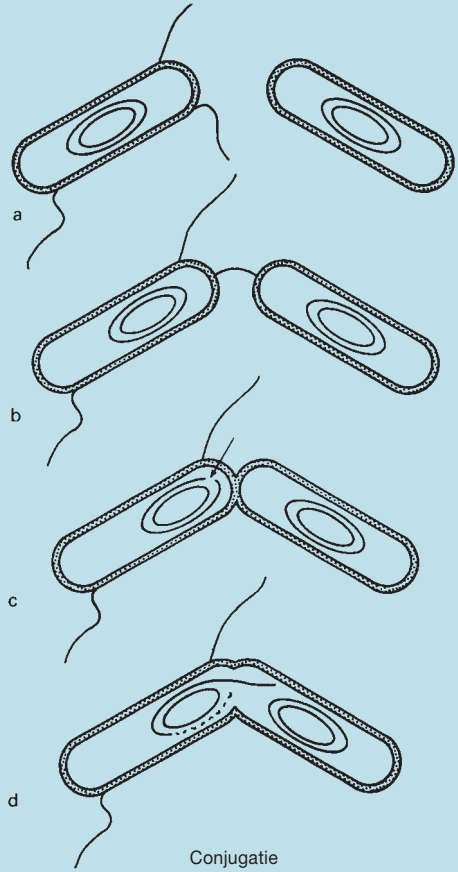
Transposon en integron

Transposons zijn genen-bevattende DNA-elementen die zich van de ene naar een andere plaats op een chromosoom kunnen bewegen. Daarbij vindt meestal replicatie van het DNA-elememt plaats, met als resultaat dat er meer copieën van hetzelfde gen of groep van genen op een chromosoom te vinden zijn. Transposons, ook wel 'jumping genes' genoemd, spelen een grote rol bij de resistentie-overdracht van bacteriën. Ze kunnen namelijk gemakkelijk genen opnemen en integreren in een plasmide dat op zijn beurt de overdracht naar een andere bacterie verzorgt. Als transposons de eerdergenoemde sexfactoren opnemen, worden ze 'zelf-overdraagbaar' net als plasmiden. Zulke 'conjugatieve transpos' zijn net als plasmiden cirkelvormig. Ze zijn echter minder complex dan plasmiden en niet in staat tot extra-chromosomale autonome replicatie.

Al deze processen zijn in het laboratorium aangetoond, maar het is nog niet duidelijk welke onder natuurlijke omstandigheden bij voorkeur plaatsvinden.

De plotseling optredende resistentie voor penicilline onder meningokokken, pneumokokken, gonokokken en *Haemophilus* is een gevolg van overdracht via een een transposon.

Behalve transposons zijn er nog kleinere DNA fragmenten, de zogenoemde 'integrons', betrokken bij overdracht van genetisch materiaal. Integrons zijn kleine lineaire mobiele DNA elementen die genen bevatten die het mogelijk maken dat ze op een specifieke, vaste plaats in elk gastheer-DNA kunnen worden ingebouwd. Hoe de overdracht van een integron gewoonlijk plaats vindt is nog niet goed bekend. Ze zijn onder meer waargenomen als onderdeel van een transposon en zouden dus op die manier naar een andere bacterie kunnen worden overgebracht. Een andere bijzonderheid van van integrons is dat zij in staat zijn andere genen op te nemen. Wanneer dit een resistentie-gen betreft, wordt tegelijk met het integron een resistentiegen in het DNA van een gastheercel ingebouwd. Een dergelijk mechanisme zou in het spel kunnen zijn bij de verspreiding van resistentie tegen beta-lactam antibiotica, trimethoprim, aminoglycosiden en chloramphenicol, alsmede van de resistentie tegen sommige antiseptica.



Conjugatie

4 Resistentie in de kliniek

J.E. DEGENER

J.E. Degener *studeerde geneeskunde in Leiden, promoveerde in 1983 te Rotterdam op het onderwerp 'Resistentie van bacteriën binnen en buiten het ziekenhuis' en volgde daar tevens de opleiding voor het medisch specialisme medische microbiologie. Vanaf 1979 was hij als arts-microbioloog verbonden aan het Sophia Kinderziekenhuis en het Academisch Ziekenhuis Dijkzigt. Vanaf 1988 was hij werkzaam in het Streeklaboratorium voor de Volksgezondheid in Friesland. In 1996 is hij benoemd tot hoogleraar medische microbiologie, in het bijzonder de bacteriologie, en hoofd van de afdeling Medische Microbiologie in het Academisch Ziekenhuis Groningen.*

Introductie

Resistentie heeft betrekking op veel bacteriesoorten en steeds meer antimicrobiële geneesmiddelen. Er is sprake van een klinische bedreiging wanneer de betreffende resistentie niet tijdig wordt herkend en wanneer er geen alternatieve behandeling beschikbaar is. Bij ernstige infecties kan dit leiden tot meer ziekte (zowel in aantal gevallen als in ernst), hogere kosten en soms tot hogere sterfte. Vaak is er sprake van een combinatie van factoren waarbij vatbare patiënten, ernstige infecties, een hoog antibioticumgebruik, een veelvuldig voorkomen van resistente stammen en kruisbesmettingen de prognose doen verslechteren. In verschillende studies is aangetoond dat ziektelast, sterfte en kans op herinfectie verhoogd zijn wanneer infectie plaatsvindt met een resistente stam.

Resistentieprofiel

Het is belangrijk het resistentieprofiel van een bacterie te kennen: tegen welke antibiotica is resistentie ontwikkeld. Dit geldt met name voor bacteriën die in ziekenhuizen voorkomen, zij hebben vaak een onvoorspelbare gevoeligheid. Met name in ziekenhuizen bevinden zich patiënten, dikwijls in een zwakke toestand, zij zijn het meest gebaat bij een zo specifiek mogelijke antibioticakeuze. Daarnaast kan de aanwezigheid van resistentie, ingrijpende hygiënische maatregelen noodzakelijk maken om verspreiding te voorkomen. Resistentie komt met name voor op de afdelingen intensive care en oncologie, en op afdelingen waar patiënten met taaislijmziekte (cystische fibrose) worden verpleegd die gedurende lange tijd antibiotica krijgen toegediend.
Hieronder wordt een aantal bacteriesoorten, waarbij de ontwikkeling van resistentie van belang is voor de klinische praktijk in ziekenhuizen, kort besproken.
Belangrijke informatie over de complicaties die kunnen optreden bij MRSA-infecties is afkomstig uit onderzoek dat in Frankrijk is uitgevoerd. Deze studie betrof patiënten die een hartoperatie hadden ondergaan waarbij het

borstbeen was gekliefd. Een belangrijke postoperatieve complicatie bij deze ingreep is een infectie van het borstbeen met de stafylokokkenbacterie, waardoor de wond niet goed wil genezen en in een aantal gevallen bloedvergiftiging optreedt.
Het Franse onderzoek laat zien dat de overlevingskans van patiënten over een periode van twee jaar met zeker 50 procent vermindert wanneer de infectie wordt veroorzaakt door een MRSA-stam in vergelijking met een gevoelige stam.

MRSA-beleid in Nederland
De Stichting Werkgroep Infectie Preventie (WIP) heeft een richtlijn opgesteld om de verspreiding van MRSA in ziekenhuizen zoveel mogelijk te kunnen voorkomen. Als een patiënt mogelijk of daadwerkelijk besmet is met MRSA, wordt deze in strikte isolatie verpleegd, totdat testen hebben uitgewezen dat de patiënt niet of niet meer besmet is. De afdeling waar de patiënt heeft gelegen wordt gesloten totdat de MRSA niet meer aangetoond kan worden. Personeel dat de geïsoleerde patiënt verpleegt wordt regelmatig onderzocht op MRSA. Patiënten die afkomstig zijn uit buitenlandse ziekenhuizen (waar vaak veel meer MRSA voorkomt), worden altijd gecontroleerd op MRSA. Dit strikte MRSA-beleid is een zeer goed wapen in de strijd tegen resistente micro-organismen. De kosten van zo'n restrictief beleid zijn echter erg hoog: afdelingen moeten vaak tijdelijk gesloten worden, veel testen moeten worden uitgevoerd en er worden zeer dure antibiotica voorgeschreven om MRSA te kunen bestrijden.

Pneumokokken en penicilline

Luchtweginfecties die veroorzaakt worden door bacteriën, met name door pneumokokken (*Streptococcus pneumoniae*), hebben vaak een ernstiger beloop dan die veroorzaakt worden door virale infecties. Ook kunnen zij tot complicaties leiden in geval van een virale infectie. Pneumokokken die ongevoelig zijn voor penicilline komen in Nederland slechts in één procent van de gevallen voor. Deze penicillineresistentie is niet absoluut, hetgeen betekent dat door gebruik van hogere doseringen in de meeste gevallen toch genezing mogelijk is. Alleen bij meer gecompliceerde infecties en bij infecties in delen van het lichaam waar het antibioticum moeilijk door kan dringen, zoals in het centraal zenuwstelsel en abcessen in de longen, moeten de behandelende artsen rekening houden met het falen van de therapie.
In enkele Zuid-Europese landen en in Israël is meer dan 30 procent van de pneumokokken resistent tegen penicilline en vaak ook tegen (de aan erythromycine) verwante antibiotica die als mogelijk alternatief zouden kunnen dienen. Het risico hiervan is dat de zeer ernstige complicaties die van pneumokokkeninfecties bekend zijn, zoals hersenvliesontsteking, worden veroorzaakt door resistente bacteriën die niet goed meer te behandelen zijn met de middelen die vroeger wel effectief waren.
Uit een Spaans onderzoek is gebleken dat de sterfte bij patiënten met infectie met resistente pneumokokken veel hoger (54 procent) was dan bij infectie met gevoelige pneumokokken. De patiënten met resistente pneumokokken waren dikwijls al eerder behandeld met antibiotica. Ook hadden zij vaker een longontsteking doorgemaakt en waren vaker ernstig ziek.

Urineweginfecties: de Coli-bacterie

De bacterie *Escherichia coli,* kortweg colibacterie, is verantwoordelijk voor 80 procent van de urineweginfecties. Daarna volgen in frequentie *Klebsiella,* Proteus en andere bacteriesoorten. Bij de behandeling van ongecompliceerde urineweginfecties is het antibioticum trimethoprim de eerste keuze. De gevoeligheid van genoemde bacteriën voor trimethoprim is de afgelopen decennia afgenomen. In Nederland is bijvoorbeeld nu ongeveer 80 procent van de colibacteriën gevoelig, terwijl dat twintig jaar geleden nog 90 procent was.
In een recent uitgevoerd Israëlisch onderzoek is aan ruim zeshonderd jonge, niet zwangere, vrouwen het combinatiemiddel sulfa-trimethoprim verstrekt bij verschijnselen van een blaasontsteking. Vóór de behandeling werd urine afgenomen voor het uitvoeren van een bacteriekweek. Achteraf is vastgesteld dat bij 86 procent van de patiënten de klachten verdwenen wanneer de betreffende bacterie gevoelig was voor het combinatiemiddel en bij slechts 42 procent als de bacterie hiertegen resistent was.
Behalve dat bovengenoemd resultaat aangeeft dat minder ernstige infecties gelukkig ook voor een deel vanzelf over gaan, is hiermee aangetoond dat het vóórkomen van resistentie de totale ziektekosten verhoogt omdat vaker een volgend bezoek aan de huisarts zal moeten worden

gebracht. Bovendien wordt de keuze van een effectief middel bemoeilijkt, mede gelet op de hoge frequentie van resistentie tegen alternatieve middelen.
De coli-bacterie is verder verantwoordelijk voor wondinfecties en andere diepe infecties, waardoor deze in het bloed terecht kan komen. Deze complicaties worden vooral in het ziekenhuis geconstateerd.

Enterokokken en vancomycine-resistentie

Resistentie van enterokokken (*Enterococcus spp.*) tegen vancomycine is een probleem dat vooral in de Verenigde Staten, maar geleidelijk aan ook in Europa wordt gesignaleerd. De dragerfrequentie voor vancomycineresistente enterokokken (VRE) onder de Nederlandse bevolking is ongeveer twaalf procent. Mogelijk bestaat er een verband met het gebruik van antibiotica in de veeteelt (zie kader). Onder vegetariërs is de dragerfrequentie van VRE namelijk aanzienlijk lager.
Onderzoek in de Verenigde Staten, waar enterokokken op de derde plaats staan als veroorzakers van ernstige ziekenhuisinfecties, laat zien dat vancomycineresistentie aanleiding geeft tot een relatief grote ziektelast en sterfte. Patiënten met een bloedvergiftiging veroorzaakt door VRE moesten veel langer (46 dagen) in het ziekenhuis verblijven dan diegenen met infecties met enterokokken die wel gevoelig waren voor vancomycine (19 dagen). Tevens is er een groter aantal terugkerende infecties geconstateerd (22 versus 7) terwijl ook de direct aan de infectie gerelateerde sterfte was verhoogd (31 versus 17 patiënten). De VRE-groep was vaker behandeld met antibiotica waarvoor enterokokken ongevoelig zijn en er was bij deze groep dikwijls een chirurgische drainage toegepast.

Tuberkelbacterie

Anders dan met de hiervoor genoemde bacteriesoorten zoals de colibacterie en de stafylokokken en streptokokken, kan de tuberkelbacterie *Mycobacterium tuberculosis* niet gerekend worden tot de vertegenwoordigers van de zogenoemde ‘normale flora’, die pas infecties veroorzaken onder omstandigheden van onvoldoende afweer. Wanneer de tuberkelbacterie wordt aangetroffen is altijd sprake van tuberculose, ook wanneer het een sluimerend proces betreft. Behandeling is daarom altijd noodzakelijk. Het ontstaan van resistentie vormt hierbij een ernstige complicatie. Tuberculose is een zeer omvangrijk wereldwijd volksgezondheidsprobleem. Per jaar worden ongeveer negen miljoen nieuwe gevallen en drie miljoen doden geregistreerd. Het tuberculose-probleem is nu ernstiger dan een halve eeuw geleden. Het niet aflatende armoedeprobleem en de verspreiding van het AIDS veroorzakende HIV, heeft de vatbaarheid van de wereldbevolking voor tuberculose alleen maar vergroot.

Multidrug-resistentie

Daarnaast is de behandeling van tuberculose ingewikkelder dan die voor de meeste andere infecties. Voor de opsporing en de behandeling ervan zijn een goede infrastructuur voor de volksgezondheidzorg, geld en discipline nodig. De tuberkelbacteriën kan zich na besmetting effectief verschuilen in cellen van het afweersysteem, waarin zij zich langzaam vermenigvuldigen. De bacterie onderscheidt zich hierbij doordat gemakkelijk mutaties optreden wanneer de (veranderende) omstandigheden daarom vragen. Bij blootstelling aan een antibacterieel middel, kan vrij eenvoudig door mutatie een meer resistente vorm ontstaan die kan overleven, zich verder vermenigvuldigen en zich vanuit een infectiehaard in de longen verder verspreiden. Zo kunnen door ophoesten weer nieuwe patiënten met resistente bacteriën worden besmet.
Teneinde dit probleem te voorkomen dienen meerdere typen antibiotica tegelijk te worden toegediend, aangezien resistentie-mutaties tegen meerdere middelen tegelijk in principe zeer zeldzaam zijn. De zogenoemde multidrug-resistentie (MDR), waaronder resistentie tegen twee of meer middelen wordt verstaan, kan echter wel stapsgewijs worden opgebouwd als de middelen op inefficiënte wijze en niet strikt volgens de geldende richtlijnen voor behandeling van tuberculose worden ingenomen.
Niet alleen in landen met veel armoede, maar ook in de westerse rijke landen bestaan risicogroepen waarbij MDR-tuberculose kan voorkomen, zoals onder drugverslaafden, sociaal zwakkeren, illegalen en migranten. In Nederland zijn er tot op heden minder dan tien MDR-tuberculose gevallen per jaar. Bovendien zijn er ‘reservemiddelen’ voorhanden die, mits zorgvuldig toegediend, tot genezing van MDR-tuberculose kunnen leiden. Verder wordt de patiënt, zolang deze resistente bacteriën uitscheidt, onder geïsoleerde omstandigheden verzorgd en behandeld.

Logistiek en economie

Het optreden van antibiotica-resistentie is een probleem waarbij ook logistieke en economische aspecten van belang zijn. Dit geldt vooral bij de ernstige infecties die

ziekenhuisopname noodzakelijk maken of bij infecties die in een ziekenhuis ontstaan. Bij multiresistentie zijn quarantainemaatregelen nodig die niet alleen emotioneel belastend zijn voor de patiënt, maar ook gepaard gaan met een hoge werkdruk voor het personeel. Vaak zijn voor de behandeling relatief dure antimicrobiële middelen noodzakelijk. Uit verschillende studies komt naar voren dat bij patiënten met een infectie en resistentie sprake is van ten minste een verdubbeling van de opnameduur en van de kosten in het algemeen.
Het is dan ook van groot belang dat artsen een streng antibioticabeleid hanteren en antibiotica alleen op strikte indicatie worden voorgeschreven. Daarbij dient allereerst gekozen te worden voor een "klassiek" middel met een smal werkingsspectrum. Reservemiddelen mogen nooit blind (zonder bacteriekweek) worden voorgeschreven. Een vervolgbehandeling wordt pas ingesteld op grond van de uitslag van een resistentiebepaling.

Ombuigen van resistentie
In Finland was in het begin van de jaren negentig sprake van een toename van het voorkomen van de resistentie van groep-A-streptokokken voor erythromycine. In een onderzoek is het effect nagegaan van aanbevelingen om het gebruik van macrolide-antibiotica voor luchtweg- en huidinfecties bij niet-opgenomen patiënten te beperken. Gedurende de onderzoeksperiode nam het aantal dagdoses af van 2,4 per duizend inwoners per dag in 1991 tot 1,4 in 1992 en bleef in de jaren tot 1995 op een niveau van 1,3 tot 1,8. Parallel aan deze afname nam de resistentie van groep-A-streptokokken, zoals bleek uit keeluitstrijken en pusmonsters van streeklaboratoria voor microbiologie, af van 16,5 procent in 1992 naar 8,6 procent in 1996.

Shigella: een klassiek geval van resistentieproblematiek

Bacillaire dysenterie is een ernstige vorm van buikloop die veroorzaakt wordt door de *Shigella* bacterie (shigellose). Deze bacterie komt alleen bij mensen voor. Besmetting vindt plaats doordat bacteriën via de ontlasting in water of voedsel terechtkomen. Onhygiënische omstandigheden zijn er de oorzaak van dat op deze wijze bacteriën zich onder de bevolking kunnen verspreiden en zo dysenterie-epidemieën kunnen veroorzaken.
Vroeger, toen de sanitaire voorzieningen vaak nog op een laag peil stonden en er weinig verschil was in de kwaliteit van gebruikswater en afvalwater, kwamen gevallen van bacillaire dysenterie, veroorzaakt door *Shigella* bacteriën ook in Nederland vaak voor. Honderd jaar geleden kon shigellose leiden tot aanzienlijke sterfte onder de bevolking. Nu is het een sporadisch voorkomende meldingsplichtige besmettelijke ziekte. Toch zijn er jaarlijks nog ongeveer 200 meldingen. Import is verantwoordelijk voor een deel van de gevallen. In gebieden met een lager hygiënisch niveau kunnen *Shigella* infecties nog steeds aanzienlijk bijdragen aan de aantallen infecties en de sterfte. Reeds in de jaren vijftig van de vorige eeuw is gebleken dat tijdens epidemieën in Japan patiënten zowel geheel voor antibiotica gevoelige bacteriën uitscheidden als ook bacteriën die resistent waren tegen meerdere antibiotica tegelijk, zogenaamde multi-drug resistente bacteriën (MDR).
Het viel daarbij op dat bij patiënten tijdens het begin van de ziekte een normaal gevoelige bacterie werd geïsoleerd, terwijl op een later tijdstip een zelfde bacterie werd uitgescheiden met een MDR-patroon. Dit was in tegenspraak met de toen geldende theorie van de ontstaanswijze van enkelvoudige antibioticumresistentie op basis van eenstapsmutatie. Nog opmerkelijker was de bevinding van gelijktijdig voorkomen van *Shigella* en *Escherichia coli* bacteriestammen met hetzelfde MDR-patroon in de darmflora van dezelfde patiënt.

Resistentie-overdracht: experiment

In 1959 heeft de Japanner Akiba aangetoond dat MDR overdraagbaar is van de ene bacterie op de andere. Dit experiment ziet er als volgt uit: In een eenvoudige experimentele laboratoriumopstelling worden twee verschillende bacteriesoorten waarvan de één gevoelig is en de ander resistent, met elkaar gemengd. Binnen enkele uren delen de bacteriën zich een groot aantal malen, ongeveer één deling per kwartier, waarbij de uitwisseling van resistentie plaats kan vinden. Daarna worden de bacteriepopulaties geënt op antibioticum-bevattende voedingsbodems. Wanneer nu bacteriegroei wordt waargenomen van de bacteriesoort die eerst nog gevoelig was voor het antibioticum in de voedingsbodem, moet dit het gevolg zijn van overdracht van de resistentie van de ene bacteriesoort op de andere. Dit is een eenvoudige proef die nog steeds wordt uitgevoerd op het studentenpracticum.
De Japanner Kagiwada deed vervolgens een belangrijke waarneming. Patiënten die eerst een gevoelige *Shigella*-bacterie onder de leden hadden, bleken na behandeling met een antibioticum een *Shigella*-bacterie uit te scheiden met hetzelfde resistentiepatroon als dat van een MDR-*E. coli*-bacterie waarvan bekend was dat deze op dat moment eveneens in de darm voorkwam.

R-factor

Later heeft de Japanner Mitsuashi aangetoond dat de overdracht van MDR plaatsvindt door middel van direct contact tussen bacteriën, en wel door een proces dat conjugatie genoemd wordt (zie Hoofdstuk 3). Op deze manier wordt de *resistance factor* (R-factor) uitgewisseld. De Japanner Watanabe is verantwoordelijk voor de eerste voor de westerse wereld toegankelijke publicatie van deze belangrijke bevinding in 1963. Vrijwel gelijktijdig publiceerden Naomi Datta in Engeland en Gerhard Lebek in Duitsland over de aanwezigheid van deze R-factoren in de *Salmonella typhimurium* bacterie en in enteropathogene *E. coli* bacterie, beide verwekkers van darminfecties.
Tot op heden is vanuit epidemiologisch perspectief de overdraagbaarheid van resistentie de belangrijkste oorzaak van de verspreiding van MDR. Deze verspreiding vindt plaats als een soort “infectie” tussen de verschillende bacteriesoorten, vooral onder de selectieve druk van intensief antibioticumgebruik. De verspreiding van MDR-bacteriën is een gevolg van contact tussen patiënten en verzorgenden. MDR is hierdoor vooral een probleem in ziekenhuizen of andere zorginstellingen en verhoogt het aantal infecties, de sterfte en de kosten.

Ik begreep dat jij Streptomycine gevonden hebt - wie was het verloren?

5 Resistentie: cultuurverschillen en beleid

H.A. VERBRUGH

H.A. Verbrugh *studeerde geneeskunde aan de Erasmus Universiteit Rotterdam. Daarna volgde hij de opleiding tot medisch microbioloog in Utrecht en promoveerde in 1979 op een studie over de weerstand tegen infecties met stafylokokken. Sinds 1993 is hij werkzaam als hoogleraar en afdelingshoofd van de afdeling Medisch Microbiologie en Infectieziekten van het Erasmus Universitair Medisch Centrum Rotterdam. Tevens is hij voorzitter van de Stichting Werkgroep Antibiotica Beleid (SWAB).*

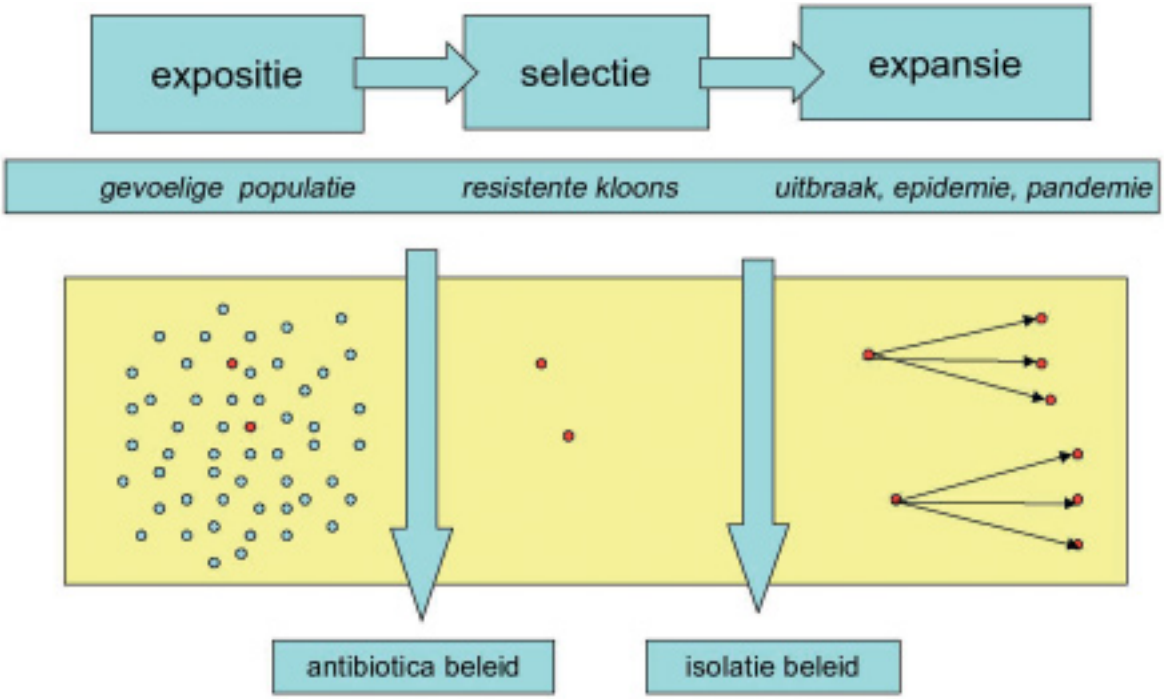
Antibioticabeleid: twee peilers

De opkomst van resistentie tegen antibiotica is een bedreiging voor de volksgezondheid. Resistente microorganismen zijn moeilijk te bestrijden en verspreiden zich gemakkelijk, waardoor de ziektelast en sterfte als gevolg van infecties toeneemt. Om deze bedreiging voor de samenleving het hoofd te kunnen bieden moet worden nagedacht over een plan van aanpak, kortom er moet een duidelijk beleid geformuleerd worden. Dergelijk beleid moet gestoeld zijn op inzicht in de belangrijkste oorzaken van de opkomst van antibioticaresistentie. In de vorige hoofdstukken is al uiteengezet op welke manieren resistentie kan ontstaan en zich kan verspreiden. In hoofdzaak komt het erop neer dat veelvuldig antibioticagebruik gepaard gaat met selectie van resistente varianten/mutanten van bacteriestammen en dat verspreiding van dergelijke resistente varianten uiteindelijk leidt tot een volksgezondheidsprobleem.

Hiermee zijn de twee pijlers aangegeven van een beleid dat gericht is op het terugdringen van antibioticaresistentie:

1. beperken van het antibioticagebruik
2. voorkómen van verspreiding van resistentie

In de eerste plaats is het nodig het beleid te richten op het gebruik van antibiotica, er moet antibioticabeleid gevoerd worden. In de tweede plaats dient het beleid zich te richten op het voorkómen van verspreiding van resistente micro-organismen; er moet een isolatiebeleid gevoerd worden. Beiden zijn van wezenlijk belang; uitsluitend aandacht schenken aan antiboticabeleid óf alleen aan isolatiebeleid zal niet voldoende zijn. Dit wordt veroorzaakt door het feit dat het niet altijd mogelijk is de selectie van resistente varianten tijdens een antibiotische behandeling te voorkómen. In die gevallen dat er resistente varianten ontstaan of worden ontdekt is het van belang deze geen kans op verspreiding toe te staan door de betreffende patiënt te isoleren. Anderzijds is het geïsoleerd verplegen



De selectie en expansie van resistentie (Bron: Verbrugh)

van patiënten met resistente ziekteverwekkers niet 100 procent effectief, en bovendien belastend en kostbaar. Door als samenleving zorg te dragen voor verantwoord gebruik van antibiotica én voor adequate isolatiemaatregelen kan het optreden en verspreiden van resistente micro-organismen in de hand worden gehouden.

Cultuurverschillen: leren van Europa

Vergelijking van de situaties in de verschillende landen van Europa laat zien dat het probleem van antibioticaresistentie in Nederland en de Scandinavische landen nog beperkt is (zie ook hoofdstuk 3). Deze voor ons relatief gunstige situatie is niet toevallig ontstaan maar het gevolg van actief beleid ten aanzien van het gebruik van antibiotica en ten aanzien van de preventie van verspreiding van ziekteverwekkers in ziekenhuizen en daarbuiten. Het antibioticagebruik verschilt sterk per land. In België en Frankrijk wordt door huisartsen in verhouding drie tot vijf keer zoveel antibiotica voorgeschreven als door huisartsen in Nederland. Hoe komt dat? Worden Belgen en Fransen zoveel vaker getroffen door een infectieziekte dan Nederlanders?

De verschillen in antibioticagebruik kunnen niet verklaard worden door grote verschillen tussen de Europese landen in het vóórkomen van allerlei infectieziekten. De verklaring moet elders gezocht worden, namelijk bij de voorschrijvers/verkopers van antibiotica, bij de patiënten/consumenten van antibiotica, en bij de wijze waarop de gezondheidszorg in de diverse landen is georganiseerd. Het blijken vooral verschillen in cultuur te zijn die ten grondslag liggen aan de grote verschillen in antibiotica gebruik tussen de landen in Europa en daarbuiten.

Beschikbaarheid

Officieel mogen antibiotica in de Europese Unie slechts op recept van een arts verstrekt worden. In de praktijk blijken in sommige EU-landen antibiotica ook zonder recept gekocht te kunnen worden. Het gaat daarbij om landen in Zuid-Europa waar van oudsher allerlei geneesmiddelen direct over de toonbank van apotheken werden verkocht. Deelname aan de EU heeft aan die praktijken weliswaar formeel een einde gemaakt, maar economische motieven zorgen ervoor dat het 'over the counter' gebruik nog steeds voorkomt en in feite wordt gedoogd. De economische positie van apotheken in die landen is relatief zwak, er zijn veel kleine apotheken die onderling concurreren. De zwakke positie van apotheken in deze landen staat in groot contrast met de sterke economische positie van de gemiddeld veel grotere Nederlandse en Scandinavische apotheken die bovendien in een meer gereguleerde markt opereren. Zij hoeven niet om de klant te vechten.

Ook Nederlanders die in Zuid-Europese landen op vakantie gaan weten inmiddels dat ze daar gemakkelijk antibiotica kunnen krijgen. Omdat veel antibioticakuren niet worden afgemaakt, bezitten veel huishoudens bovendien voorraadjes van niet-gebruikte antibiotica, die aangesproken worden als een huisgenoot ziek wordt en men een infectieziekte vermoedt. Dit komt trouwens ook in Nederland voor.

Sommige apothekers houden uitverkoop (Bron: Verbrugh)

De dokter en zijn klant

Antibiotica die op recept worden ingenomen zijn het gevolg van een contact tussen dokters en hun klanten, de patiënten. Het aantal antibioticumrecepten ofwel het gebruik in een land, wordt dus bepaald door het aantal contacten tussen artsen en hun klanten vermenigvuldigd met de gemiddelde kans dat er bij een contact antibiotica worden voorgeschreven. Zowel het aantal contacten als de kans op het voorschrijven van een antibioticumrecept tijdens een contact is van veel factoren afhankelijk. Een belangrijke factor is bijvoorbeeld het aantal beschikbare huisartsen en de toegankelijkheid tot de huisarts.

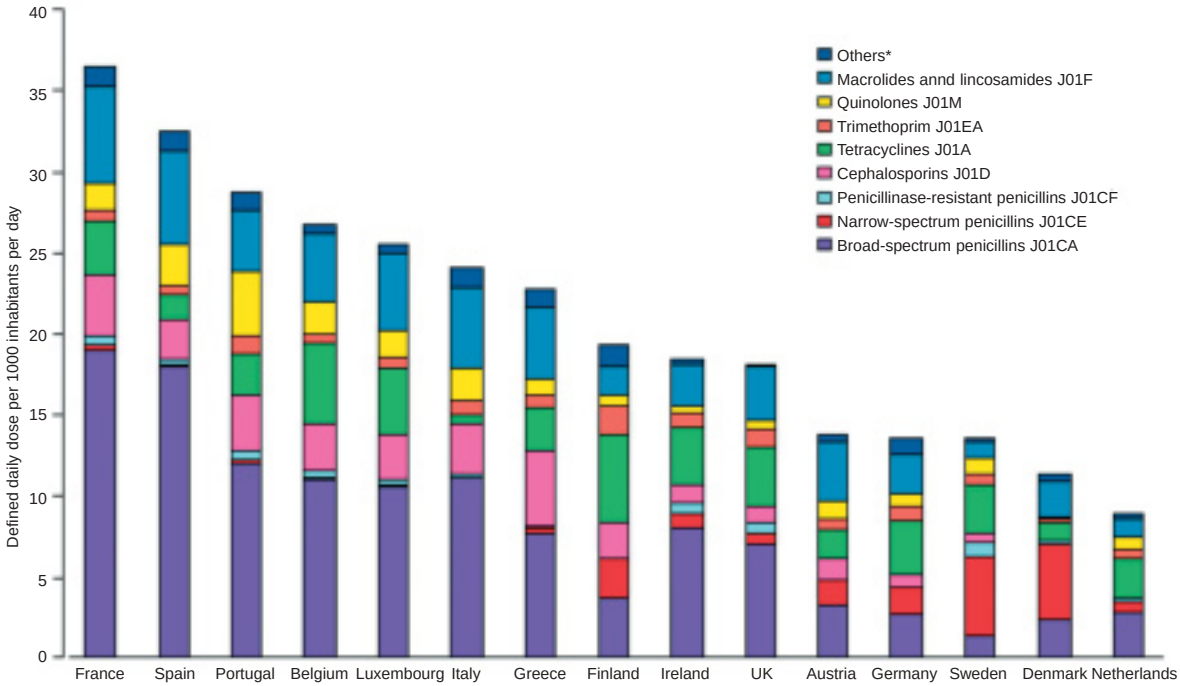
In België zijn er driemaal zoveel huisartsen als in Nederland en kunnen patiënten bij meer dan één huisarts ingeschreven staan. Bovendien worden huisartsen in België uitsluitend per consult betaald, terwijl huisartsen in Nederland een vast jaarbedrag per ziekenfondsverzekerde ontvangen, onafhankelijk van het aantal consulten. Het resultaat hiervan is dat in België er een behoorlijke concurrentie onder huisartsen bestaat. Mensen hebben vaak meerdere huisartsen, terwijl in Nederland mensen met grote moeite een huisarts kunnen vinden en de toegang tot de eigen huisarts enige beperkingen kent. De situatie in België bevordert het aantal contacten met de huisarts. Ook sociale spelregels dragen bij aan het aantal contacten. Zo is schoolverzuim in verband met ziekte in België slechts toegestaan met een doktersverklaring terwijl in Nederland een telefoontje van één van de ouders aan de school voldoende is.

Verwachtingen

De patiënt speelt een cruciale rol bij de vraag of er al dan niet een antibioticumrecept wordt uitgeschreven tijdens een bezoek aan de huisarts. De patiënt heeft verwachtingen omtrent zijn ziekte en hetgeen de arts zal doen. Deze verwachtingen zijn sterk cultureel bepaald. Zo wordt hetzelfde ziektebeeld in Nederland en België anders benoemd. Wat in Nederland doorgaat voor een eenvoudige 'verkoudheid' of 'griep' wordt in België eerder opgevat als een 'bronchitis'. De Belgen verwachten dan een antibioticum, de Nederlanders niet. Gezien de verhoudingen in België (de klant is koning) ontvangen zij dan ook vaker een antibioticum voor dergelijke vaak door virussen veroorzaakte infecties, waartegen antibiotica niet helpen. De culturele impact blijkt ook uit het feit dat antibiotica verschillend worden beoordeeld in de verschillende Europese landen, van agressief 'paardenmiddel' tot betrouwbaar 'wondermiddel'.

Hetzelfde geldt ten aanzien van de omgang met de onzekerheid die gepaard gaat met infectieziekten. De kennis omtrent infectieziekten, de ziekteverwekkers en de waarde van antibiotische behandelingen is onder de bevolking immers beperkt. Indien in een bepaalde cultuur onzekerheden het liefst vermeden of in ieder geval 'afgedekt' worden, zal men bij een vermoedelijke infectie eerder een antibioticum wensen en toedienen. Het is opvallend dat in Europese landen met een overwegend protestants-christelijke bevolking veel minder antibiotica worden voorgeschreven dan in landen met een overwegend katholieke bevolking. Uit interviews is gebleken dat mensen met een protestants-christelijke achtergrond minder waarde hechten aan antibiotica dan mensen met een katholieke achtergrond.

Omdat voorschrijvende artsen onderdeel zijn van dezelfde samenleving spelen dergelijke sociaal-culturele factoren ook bij hen een rol in het voorschrijfgedrag. Zo blijken Nederlandse huisartsen in vergelijking met hun Belgische collega's bereid te zijn meer 'risico' te nemen bij hun medische beoordeling en handelen. Artsen die geen enkel risico willen nemen schrijven meer antibiotica voor. De kans dat een patiënt met een antibioticumrecept het spreekuur van de arts verlaat wordt dus voor een groot deel bepaald door het algemene voorschrijfgedrag van de betreffende huisarts en minder door het klinisch beeld waarmee de patiënt zich bij de huisarts presenteert. Dit verklaart waarom de verwachtingen en wensen bij de patiënt enerzijds en de bereidheid van de arts om aan de wensen toe te geven en antibiotica voor te schrijven



Outpatient antibiotic sales in 1997 in the European Union

*Includes sulphonamides, penicillinase-resistant penicillins, amphenicols, aminoglycosides, and glycopeptides.

anderzijds in een bepaalde samenleving vaak parallel lopen.

De farmaceutische industrie

De farmaceutische industrie speelt een belangrijke rol bij het gebruik van antibiotica. In de eerste plaats omdat zij antibiotica ontwikkelen en op de markt brengen. Zij verzorgen als het ware het aanbod. Door middel van voorlichting en reclame onder artsen, maar ook direct aan het algemene publiek, proberen zij hun middelen onder de aandacht te brengen én aan te prijzen. Zij hebben daarvoor marketing-afdelingen die direct of indirect het voorschrijfgedrag van artsen trachten te beïnvloeden. De artsenbezoeker is hiervan de meest bekende uitingsvorm, maar daarnaast zijn er andere vormen van beïnvloeding. Om artsen te beschermen tegen oneigenlijke vormen van beïnvloeding zijn hiervoor inmiddels Europese regels ingevoerd. Zo is het nu niet meer toegestaan artsen te voorzien van dure cadeaus of hen (en hun eventuele partner) gratis, dat wil zeggen op kosten van de industrie, mee te nemen naar congressen in aantrekkelijke oorden. Niettemin lijkt de concurrentie tussen farmaceutische bedrijven er toe te leiden dat er meer promotionele activiteiten worden ontplooid en, mogelijk als gevolg daarvan, meer antibiotica worden voorgeschreven.

Richtlijnen

Contact tussen artsen en de farmaceutische industrie is uiteraard nodig en ook van waarde bij het ontwikkelen en testen van nieuwe geneesmiddelen en het rapporteren van de effecten (inclusief bijwerkingen) van de middelen. De onafhankelijkheid van de artsen in deze contacten met de farmaceutische industrie worden het beste gewaarborgd indien de artsenorganisaties eigen richtlijnen opstellen voor het gebruik van geneesmiddelen, zoals bijvoorbeeld voor het gebruik van antibiotica. Van een dergelijke richtlijn mag immers verwacht worden dat deze aangeeft op welke wijze de beste en meest efficiënte zorg aan patiënten verleend kan worden. Richtlijnen ‘sturen’ op deze manier het medisch handelen.
Bij het opstellen en zich houden aan richtlijnen speelt cultuur ook een belangrijke rol. Het vraagt immers van artsen om gezamenlijk richtlijnen op te stellen en zich vervolgens te conformeren aan deze beroepsstandaard. Dit proces gaat in het ene land (lees:cultuur) gemakkelijker dan in het andere. Nederlanders, dus ook Nederlandse artsen, zijn in beginsel wel bereid om onderling afspraken te maken en zich er vervolgens ook aan te houden. Wij houden er daarentegen niet van om door anderen de les gelezen te worden, zelfs niet door de overheid. In België is het net andersom, daar worden veel zaken pas geregeld nadat er een decreet van de koning is uitgevaardigd.

Strategisch beleid

De Wereld Gezondheid Organisatie (WHO) heeft tien jaar geleden haar beleid tegen de opkomst van infectieziekten en antibiotica-resistentie voor het eerst geformuleerd. Daarbij is de nadruk gelegd op surveillance en op preventie en controle. Surveillance betekent het nauwkeurig bijhouden van de ontwikkelingen ten aanzien van het vóórkomen van resistenties, terwijl preventie en controle inhoudt het voorkómen van het ontstaan en verspreiden van resistenties. Het Nederlandse antibioticabeleid is hierop geënt. Van oudsher zijn wij behoedzaam omgegaan met het gebruik van antibiotica. De meeste ziekenhuizen zijn al in de jaren zeventig en tachtig van de vorige eeuw begonnen met het opstellen van richtlijnen voor het doelmatig gebruik van antibiotica. Dergelijke activiteiten werden meestal geïnitieerd door medische specialisten met bijzondere belangstelling en kennis van infectieziekten (artsen-microbioloog, internisten-infectioloog en kinderartsen-infectioloog) en door de ziekenhuisapothekers.

SWAB

In 1996 hebben de beroepsverenigingen van bovengenoemde groepen deskundigen besloten, gezien het toenemende gevaar van opkomende resistenties, de krachten op landelijk niveau te bundelen. Zij hebben, volgens goed Nederlands gebruik, daarvoor een aparte stichting in het leven geroepen: de Stichting Werkgroep Antibiotica Beleid (SWAB). De SWAB heeft tot doel de resistentie van micro-organismen tegen antimicrobiële middelen door een doelmatig antibioticagebruik te beheersen en zo mogelijk terug te dringen. De activiteiten van de SWAB betreffen (conform het beleid van de WHO)

1. de surveillance van antibioticagebruik en –resistentie
2. het opstellen en verspreiden van richtlijnen voor een doelmatig gebruik van antibiotica in de medische praktijk.
3. Daarnaast wil de SWAB bijdragen aan de opleiding van artsen door het leveren van trainingen in het voorschrijven van antibiotica (dus wanneer geef je wat en hoeveel en hoelang dan wel).

Het werk van de SWAB wordt door de overheid gesubsidieerd. De SWAB publiceert regelmatig richtlijnen voor doelmatig gebruik, houdt jaarlijkse symposia over dit

onderwerp en werkt nauw samen met het Rijksinstituut voor de Volksgezondheid en het Milieu. In het voorjaar van 2003 heeft zij haar eerste surveillance-rapport uitgebracht over het gebruik van antibiotica en de resistentie tegen antibiotica in Nederland (zie: www.swab.nl). Bij het opstellen van de richtlijnen wordt samengewerkt met de diverse beroepsverenigingen van artsen, onder andere met het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG). Het NHG werd al in 1956 opgericht om de beroepsuitoefening van de huisarts op een wetenschappelijk verantwoorde leest te schoeien. Het NHG publiceert ook richtlijnen over in de huisartsen praktijk veel voorkomende infectieziekten.

Bundelen van kennis

Om de verspreiding van resistente micro-organismen te voorkómen is ook kennis en kunde nodig. Die kennis en kunde is in Nederland te vinden bij de afdelingen infectieziekten van de lokale Gemeentelijke Geneeskundige Diensten (GGD-en) en in ziekenhuizen bij de ziekenhuishygiënische diensten. De activiteiten van de GGD-en zijn vastgelegd in een wettelijk kader: de Infectieziektenwet (aangepast in 1998). Deze activiteiten richten zich vooral op de preventie en bestrijding van een beperkt aantal besmettelijke ziekten die een directe bedreiging voor de volksgezondheid kunnen betekenen. Richtlijnen, protocollen en draaiboeken voor de preventie en bestrijding van infecties worden gemaakt door de Landelijke Coördinatiestructuur Infectieziektenbestrijding (LCI) voor infecties onder de ‘open’ bevolking en bij de Stichting Werkgroep Infectie Preventie (WIP) voor infecties die in ziekenhuizen voorkomen.

Richtlijnen

Een groot deel van de Nederlandse beleidstrategie op het terrein van het gebruik van antibiotica en resistentie is gebaseerd op het opstellen én gebruiken van richtlijnen en protocollen voor een doelmatig gebruik van antibiotica en voor de preventie van de verspreiding van resistente micro-organismen. Dit beleid werkt goed in ons ‘polderland’ waar men bereid is onderling afspraken te maken (op basis van instemming = consensus), en zich vervolgens aan die afspraken te houden. Kennelijk past dit consensusmodel goed in onze Nederlandse cultuur. De richtlijnen en protocollen met betrekking tot antibioticagebruik en infectiepreventie dragen bij aan de trend tot een meer en meer op dergelijke afspraken gebaseerde uitoefening van de geneeskunde, ook wel protocollaire geneeskunde genoemd. De ervaring in Nederland met deze vorm van geneeskunde is relatief groot. Het in 1979 door de Landelijke Specialisten Vereniging (nu Orde van Medisch Specialisten) opgerichte Centraal Begeleidingsorgaan voor de intercollegiale toetsing (CBO, inmiddels omgedoopt tot Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg) heeft aan de wieg gestaan van deze trend. Ons consensusmodel is inmiddels zover ontwikkeld dat wij via het CBO consensus hebben bereikt over de wijze waarop richtlijnen tot stand moeten komen. Dat lijkt misschien belachelijk, maar de impact van een richtlijn hangt wel af van de kwaliteit ervan. Belangrijke voorwaarde voor een richtlijn in de geneeskunde is dat hij ‘herkenbaar’ is voor de doelgroep en draagvlak heeft bij deze experts.
Verder moet de richtlijn een wetenschappelijke basis hebben en bewezen veilig en effectief te zijn. Tenslotte moet een richtlijn ook praktisch zijn en gemakkelijk toe te passen in wisselende omstandigheden. En tenslotte moeten richtlijnen actueel zijn en gehouden worden. Alles bij elkaar is het dus geen ‘makkie’ om werkelijk aan ‘protocollaire’ geneeskunde te doen. Maar als het goed gaat, dan kan men er veel van verwachten: betere uitkomsten van diagnostiek, behandeling en preventie tegen de laagst mogelijke kosten. Tenslotte leidt het opstellen en hanteren van richtlijnen tot een vorm van steeds weer leren: ‘education permanente’.

Gebruik van antibiotica bij dieren in relatie tot de volksgezondheid

A.H. Stouthamer

Antibiotica worden in de veeteelt en de bio-industrie voor drie doeleinden toegepast:

1. de behandeling van zieke dieren met infecties en infectieziekten
2. voor de profylaxe van infectieziekten bij gezonde dieren
3. als supplement in het voer

Bij de twee laatstgenoemde toepassingen gaat het altijd om grote aantallen dieren. Profylactisch gebruik betekent dat alle dieren in een stal of in het gehele bedrijf worden behandeld om te voorkomen dat een ziekte die bij een paar dieren is geconstateerd of bij het bedrijf van de buurman, zich uitbreidt.

Door de aanwezigheid van antibiotica in het veevoer groeien de dieren sneller en beter. De antibiotica dienen als 'Antimicrobiële Groei Bevorderaar' (AMGB). Het is niet bekend waarop deze werking van antibiotica berust. De meest populaire hypothese is dat het effect optreedt doordat de vorming van toxinen door bepaalde bacteriën in de darm onderdrukt wordt.

De Wereld Gezondheidsorganisatie (WHO) doet in het rapport 'Communicable Diseases 2002' een schatting dat in Noord-Amerika en Europa 50% van de geproduceerde antibiotica naar vlees- en bio-industrie gaat.

In 1997 was in de Europese Unie en Zwitserland bijna de helft van de verbruikte antibiotica bestemd voor dieren. In Nederland is dit percentage zelfs nog aanzienlijk hoger door de grote omvang van de intensieve veehouderij. Het grootste deel van de antibiotica wordt gegeven op recept van dierenartsen. Maar een aanzienlijk deel van het antibioticagebruik bij dieren wordt nog gevormd door de toevoeging van antibiotica aan veevoer. Het is dan ook niet geheel onverwacht dat in de darmflora van de dieren die met AMGB-bevattend voeder zijn opgefokt veel antibiotica-resistente bacteriën worden aangetroffen. Ook bij veehouders en hun gezinsleden worden veel meer resistente bacteriën aangetroffen dan bij stedelingen. Via vlees, dat altijd enigszins met darmbacteriën van de geslachte dieren is besmet, kunnen de resistente bacteriën op grote schaal onder de bevolking worden verspreid. Men heeft bijvoorbeeld kunnen aantonen dat overdracht van resistentie-genen voor een bepaald type AMGB, naar een pathogene bacterie, die niet bij dieren voorkomt, was opgetreden. Deze overdracht moet veroorzaakt zijn door opname van de tegen het AMBG resistente bacterie in de darmflora van de mens en vervolgens overdracht van resistentie-genen afkomstig van deze bacterie naar pathogene bacteriën in de darmflora. Het is duidelijk dat het vóórkomen van resistente bacteriën bij dieren door het gebruik van AMGB's een ernstig gevaar voor de volksgezondheid met zich meebrengt. Dit kan aan de hand van enkele voorbeelden worden toegelicht:

In de pers is vaak geschreven over de besmetting van kippenvlees met Salmonella bacteriën,die darminfecties veroorzaken. Wanneer de kippen voeder hebben gekregen met AMGB's, kunnen deze Salmonella bacteriën ook nog eens resistent zijn tegen een aantal verschillende antibiotica, hetgeen de bestrijding zou kunnen bemoeilijken.

Alleen antibiotica die niet voor geneeskundig gebruik toegepast worden, werden als AMGB toegepast. Maar verschillende van de als AMGB toegepaste antibiotica hebben een zelfde werkingsmechanisme als therapeutisch toegepaste antibiotica. In deze gevallen veroorzaken de als AMGB gebruikte antibiotica zogenoemde 'kruisresistentie' met de therapeutisch gebruikte verwante antibiotica. Zo veroorzaakt het antibioticum avoparcine, dat tot 1997 op grote schaal als AMGB is gebruikt, kruisresistentie met vancomycine. In de darmflora van deze dieren komen vancomycine resistente enterococcen (VRE) op grote schaal voor. Als gevolg daarvan heeft men ook VRE aan kunnen tonen in de fecale flora van gezonde mensen en dieren. In landen waar avoparcine nooit als AMGB is toegelaten, komen VRE niet bij dieren en gezonde personen voor. Het is frappant dat in landen waar avoparcine wel gebruikt is als AMGB VRE niet zijn aangetroffen bij vegetariërs! Aangezien vancomycine het laatste antibioticum is dat werkzaam is tegen MRSA en andere gram-positieve bacteriën, zien we dat het gebruik van avoparcine als AMGB belangrijke behandelingsmogelijkheden van infecties bij mens en dier in

gevaar brengt. Op grond daarvan is het gebruik van vijf AMGB's die kruisresistentie veroorzaken met medisch belangrijke antibiotica vanaf 1998 verboden. Een verdere restrictie van het gebruik van antibiotica als AMGB is in Nederland reeds ingevoerd, maar wordt voor de gehele Europese Unie pas voorzien voor 2006. Het is interessant op te merken dat is gebleken dat na beëindiging van het gebruik van veevoeder met AMGB's bij varkens een snelle afname van het aantal resistente bacteriën in de darmflora is waargenomen.
Naast inperking van het gebruik van antibiotica als AMGB door wetgeving, komt ook langs andere weg een reductie van dit gebruik tot stand. Bij de consument bestaat een sterke aversie tegen de manier waarop dieren in de intensieve veehouderij worden gehouden. Dit gevoel wordt krachtig uitgedragen door tal van maatschappelijke organisaties. Meer idealistisch ingestelde producenten en producenten die een nieuwe markt zien, schakelen geheel of gedeeltelijk over op aanbod van vlees van dieren die via andere methoden worden gefokt. Zo mag scharrelvlees niet afkomstig zijn van dieren die AMGB-houdend veevoeder hebben gekregen. De grote Europese supermarkten hebben al in 2001 besloten aan hun leveranciers de eis te stellen dat het aan hen geleverde vlees afkomstig moet zijn van dieren die geen AMGB's in hun voeder hebben gehad. Dit voorjaar heeft McDonald's als eerste fast-food keten aangekondigd over te schakelen op vlees van zulke dieren. Dit is een duidelijk voorbeeld van de grote invloed die consumenten kunnen uitoefenen.

Inmiddels zijn alternatieve groeibevorderaars ontwikkeld die de plaats innemen van antibiotica.

Websites

Inspectie van de Gezondheidszorg (IGZ)	www.igz.nl
Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM)	www.rivm.nl
Stichting Werkgroep Antibiotica (SWAB)	www.swab.nl
Kon. Ned. Centrale voor de bestrijding van Tuberculose (KNCV)	www.kncv.nl
European Antibiotic Resistance Surveillance (EARSS)	www.earss.rivm.nl
Infectieziektebulletin	www.infectieziektebulletin.nl
Stichting Werkgroep Infectie Preventie (WIP)	www.wip.nl
Landelijke Coördinatiestructuur Infectieziektebestrijding (LCI)	www.infectieziekten.info

STICHTING BIO-WETENSCHAPPEN EN MAATSCHAPPIJ

Nooit tevoren waren er zoveel onderzoekers wereldwijd bezig met de verwerving van kennis op tal van gebieden van de biologie van de mens. Groots opgezette onderzoeksprogramma's als het 'Human Genome Project', dat in 2001 is afgerond, en het 'Decennium of the brain' zorgen voor databanken vol gegevens. Onderzoekers beschikken tegenwoordig over geavanceerde technieken, waarmee zij processen die zich in ons lichaam afspelen tot in detail kunnen ontrafelen en waarmee moleculen en cellen in beeld gebracht kunnen worden. Beeldtechnieken maken het tevens mogelijk dat men een kijkje *in* het lichaam neemt. Een ontoegankelijk gebied als de hersenen kan nu *live* bestudeerd worden, omdat men de activiteit van hersencellen zichtbaar maakt. Al die technieken leveren een stortvloed van gegevens op, die men bovendien geautomatiseerd kan verwerken en opslaan. Waar deze enorme toename van informatie en kennis toe zal leiden, is niet te voorzien. Maar de ingrijpende maatschappelijke gevolgen, in het bijzonder voor de gezondheidszorg, tekenen zich al duidelijk af.

In 1969 werd door mensen die voorzagen dat ontwikkelingen in de biowetenschappen het dagelijks leven diepgaand zouden kunnen beïnvloeden, de stichting Bio-Wetenschappen en Maatschappij opgericht. Het leek hen niet verantwoord dat alleen een beperkt aantal experts geïnformeerd was over de te verwachten ontwikkelingen, bijvoorbeeld op het gebied van genetica, hersenonderzoek, reageerbuisbevruchting of transplantaties.
De stichting Bio-wetenschappen en Maatschappij heeft als doelstelling: *'in brede kring het inzicht te bevorderen in de actuele en toekomstige ontwikkeling en toepassing der biowetenschappen, in het bijzonder met het oog op de betekenis en gevolgen voor mens en maatschappij'* (statuten, art. 2).
De stichting is onafhankelijk. Zij wil een bijdrage leveren aan de meningsvorming door toegankelijke informatie beschikbaar te stellen voor een breed publiek.
De vraag is wat wij gaan doen met de mogelijkheden die de nieuwe wetenschappelijke inzichten en technieken ons kunnen bieden.