Wat als antibiotica niet meer werken?

Antibioticaresistentie

BIOWETENSCHAPPEN EN MAATSCHAPPIJ KWARTAAL 4 2015

Cahier 4 | 2015 | 34e jaargang

Antibioticaresistentie

Dit cahier is een uitgave van Stichting Biowetenschappen en Maatschappij (BWM) en verschijnt vier maal per jaar. Elk nummer is geheel gewijd aan een thema uit de levenswetenschappen, speciaal met het oog op de maatschappelijke gevolgen ervan.

Stichting BWM is ondergebracht bij ZonMw.

BESTUUR
Dr. J.J.E. van Everdingen (voorzitter)
Prof. dr. W.P.M. Hoekstra (penningmeester)
Dr. L.H.K. Defize
Prof. dr. J.T. van Dissel
Prof. dr. E. van Donk
Prof. dr. ir. F.P.M. Govers
Prof. dr. B.C.J. Hamel
Dr. M.A. van der Hoven
Prof. dr. W.A. van Gool
Prof. dr. C.L. Mummery

RAAD VAN ADVIES
Prof. dr. P. van Aken
Prof. dr. J. van den Broek
Prof. dr. J.P.M. Geraedts
Prof. dr. J.A. Knottnerus
Prof. dr. J. Osse
Prof. dr. E. Schroten

REDACTIE
Prof. dr. Jaap van Dissel
Prof. dr. Wiel Hoekstra
Drs. Dunja Dreesens
Dr. ir. Mariken van der Lubben
Dr. ir. Astrid van de Graaf (eindredactie)

BUREAU
Drs. Rianne Blok
Monique Verheij

BEELDREDACTIE
B en U international picture service, Amsterdam

VORMGEVING
Studio Bassa, Culemborg

DRUK
Drukkerij Tesink, Zutphen

INFORMATIE, ABONNEMENTEN EN BESTELLEN LOSSE NUMMERS
Stichting Biowetenschappen en Maatschappij
Laan van Nieuw Oost-Indië 334, 2593 CE Den Haag
telefoon: 070-3495402
e-mail: info@biomaatschappij.nl
www.biomaatschappij.nl

© Stichting BWM
ISBN 9789073196803
Stichting BWM heeft zich ingespannen om alle rechthebbenden van de illustraties in deze uitgave te achterhalen. Mocht u desondanks menen rechten te kunnen laten gelden, dan verzoeken wij u vriendelijk om contact met ons op te nemen.

FSC
www.fsc.org
MIX
Papier van verantwoorde herkomst
FSC® C005670

Biowetenschappen en Maatschappij

Inhoud

Voorwoord 2
Inleiding: de wedloop tussen mens en bacterie 4

1 Samenleven met microben 7

Overal microben 7
Ziek door bacteriële infecties 12
Antibiotica en de ontwikkeling van resistentie 17
Het resistoom: alle resistentiegenen verzamelen! 22

2 Antibioticaresistentie in mens, dier en milieu 25

Verspreiding en toename van resistente bacteriën 25
Surveillance bij antibioticaresistentie: waarom willen we alles meten? 29
Het belang van internationale surveillance van antibioticaresistentie en antibioticagebruik 35
Niet alles is wat het lijkt: wie besmet wie met resistente bacteriën? 38
Patiëntenrechten versus volksgezondheid bij BRMO: ethisch hangijzer 42

3 Juist gebruik van antibiotica 45

Optimaliseren van het antibioticagebruik 45
Terugdringen van antibioticagebruik in de veehouderij 49
Bij de huisarts: kijk- en luistertijd of snel een antibioticarecept? 54

4 Verspreiding van resistentie voorkomen 57

De Nederlandse aanpak: screenen en isoleren 57
Wereldwijd actieplan ter bestrijding van antibioticaresistentie 62
One Health: één wereld, één gezondheid voor mens, dier en milieu 65
Leve(n)de richtlijnen! 68

5 Antibioticaresistentie staat weer op de agenda 71

Resistentie weer onderwerp van onderzoeksprogramma's 71
Antibioticaresistentie weer onderdeel van beleidsagenda's 76
Nieuwe prikkels en verdienmodellen voor de farmaceutische industrie 79
Nieuwe antibiotica uit de grond 84
Zoeken naar nieuwe antibiotica kan slimmer 88

Epiloog 90

Nadere informatie 93
Auteurs 95
Illustratieverantwoording 99

Voorwoord

Sommige uitvindingen veranderen de wereld ingrijpend. Het antibioticum was zo'n uitvinding. Door een gelukkig toeval ontdekte de Schotse arts Alexander Fleming in 1928 een schimmel die de groei van bacteriën stopte. Hij noemde de werkzame stof penicilline.

De vondst luidde een nieuw tijdperk in. Een tijdperk waarin mensen niet meer dood gingen aan eenvoudige infecties. Waarin ook complexe ingrepen, zoals operaties, veilig gedaan konden worden. Er kwamen vele nieuwe antibiotica bij. En een wereld van nieuwe mogelijkheden opende zich.

Wij danken onze gezondheid en onze moderne geneeskunde voor een groot deel aan antibiotica, die miljoenen levens hebben gered. Niet alleen doordat ze veel voorkomende infecties bestrijden. Zonder antibiotica zouden bijvoorbeeld kinderen niet meer veilig via een keizersnede gehaald kunnen worden. We zouden geen orgaan kunnen transplanteren, geen kanker meer kunnen behandelen. Prachtige verworvenheden, die wij zo gewoon vinden.

Als antibiotica hun werkzaamheid verliezen, staat er dus heel veel op het spel. En dat is precies wat er op dit moment gebeurt! Wereldwijd gebruiken mensen te veel antibiotica. Vaak ook nog eens onnodig. Of, de andere kant van het verhaal, mensen hebben helemaal geen toegang tot antibiotica, bijvoorbeeld in ontwikkelingslanden.

Ook in de veeteelt worden antibiotica op grote schaal gebruikt en misbruikt. Preventief, als goedkoop alternatief voor een schone stal. Of als groeibevorderaar. Het resultaat is dat steeds meer bacteriën ongevoelig raken voor de werking van antibiotica. Nu al overlijden jaarlijks 50.000 mensen in de westerse wereld aan de gevolgen van antibioticaresistentie. Naar schatting 23.000 in de Verenigde Staten en meer dan 25.000 in Europa.

Vaak zijn dit mensen die al een zwakke gezondheid hebben, maar ook bij jonge gezonde mensen komen onbehandelbare infecties voor. Zoals blaasontstekingen. Een kuurtje van de huisarts, met de verzekering dat het binnen een paar dagen over is – dat vonden we altijd gewoon.

De werkelijkheid is nu anders: steeds meer vrouwen belanden met een blaasontsteking in het ziekenhuis, omdat de bacteriën resistent zijn voor verschillende soorten antibiotica.

Als wij deze ontwikkeling niet weten te stoppen, staat de geneeskunde zoals wij die nu kennen en de gezondheid van mensen wereldwijd op het spel. Maar de aanpak van antibioticaresistentie is complex. Bacteriën verspreiden zich razendsnel. Ze trekken zich niets aan van grenzen en domeinen. Resistentie springt over van dieren naar mensen. Bacteriën reizen ongehinderd over de wereld. Via ons voedsel, via de handel in levende dieren, via reizigers.

Toch staan we niet machteloos. Als we de handen ineenslaan, kunnen wij antibioticaresistentie stoppen en onze gezondheidszorg veilig stellen voor de toekomst. Dat kan de zorg niet alleen. Het moet samen met Landbouw en Milieu. Samen kunnen we resistente bacteriën bestrijden in ziekenhuizen en verpleeghuizen, in de landbouw en veeteelt, in ons water en onze bodem: de One Health-aanpak. In Nederland doen we dat, vergeleken met veel

andere landen, heel goed. We hebben relatief weinig resistente bacteriën in onze gezondheidszorg, doordat we ze snel opsporen en bestrijden. Maar de Inspectie voor de Gezondheidszorg toont aan dat we niet zelfgenoegzaam achterover kunnen leunen. We moeten alert blijven!

In de veehouderij was ons antibioticagebruik tot 2009 schrikbarend in vergelijking met onze buurlanden. In vijf jaar zijn onze veehouders er in geslaagd het gebruik terug te dringen met maar liefst 60 procent. Zonder dat het onze agrarische sector heeft geschaad, of onze handelspositie heeft aangetast. Het kan dus wel! En het moet nog beter. Daarnaast stimuleren we de ontwikkeling van nieuwe antibiotica. Heel belangrijk, nu we in hoog tempo door de bestaande middelen heen raken. En ook complex, omdat het voor de farmaceutische industrie niet aantrekkelijk is om deze middelen te ontwikkelen. We hebben er immers alleen iets aan als we ze niet, of zo min mogelijk gebruiken. Dat is een slechte business case! Daarom kunnen we dit niet aan de industrie alleen overlaten.

Zowel bij de bestrijding van resistente bacteriën als bij de ontwikkeling van nieuwe antibiotica, is het cruciaal dat wij samenwerken met andere landen. In Europa, maar ook wereldwijd, doen we dat via internationale programma's. Zoals de Global Health and Security Agenda, een initiatief van de VS. En via het Global Action Plan van de Wereld Gezondheidsorganisatie. In Europa, streven wij bijvoorbeeld naar een verbod op het gebruik van kritische antibiotica in de veehouderij – dit zijn de medicijnen die wij als laatste redmiddel nodig hebben voor mensen bij wie geen enkel ander middel nog werkt. Het zou een ramp zijn als deze middelen ook hun werkzaamheid verliezen.

Maar onze belangrijkste partner in de strijd tegen resistente bacteriën, dat bent u! Iedereen kan zelf bijdragen. Vraag niet om een kuur als het ook overgaat door uit te zieken. Gebruik geen antibiotica als u een virusinfectie heeft, want dan werken deze middelen niet. Voorkom infecties. Door uw handen te wassen en hygiënisch om te gaan met voedsel. Was vaatdoekjes en theedoeken op hoge temperatuur. Simpele maatregelen, met groot effect. Samen kunnen wij resistente bacteriën de baas worden! En die prachtige erfenis van Alexander Fleming veiligstellen voor de toekomst.

Ik wens u veel plezier bij het lezen van dit cahier.

Edith Schippers,
Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Inleiding: de wedloop tussen mens en bacterie

WIEL HOEKSTRA

Op en in ons lichaam bevinden zich 100 duizend miljard micro-organismen als min of meer vaste bewoners, daaronder heel prominent allerlei bacteriesoorten. Al deze medebewoners zijn in het algemeen heel nuttig voor ons, feitelijk kunnen we niet zonder hen. Maar onder bepaalde omstandigheden, zoals bij een verminderde weerstand of lichamelijke verwondingen, kunnen bacteriën in en op ons lichaam zich tegen ons keren. Ze veroorzaken dan infecties en maken ons ziek. Dat geldt soms ook voor bacteriën die ons van buiten belagen. Een bekend voorbeeld daarvan zijn de bacteriën van het geslacht *Borrelia* die de ziekte van Lyme veroorzaken. Infectie met deze bacteriën komt tot stand via een teek die tijdens een bloedzuigende beet de ziekteverwekkende bacterie in het lichaam van mens of dier brengt (zie het eerder verschenen cahier *Ziekte van Lyme*).

Wanneer we infecties door bacteriën niet op natuurlijke wijze kunnen intomen, nemen we al meer dan 80 jaar onze toevlucht tot antibiotica. Jarenlang was deze bestrijdingsmethode een succesverhaal. Tot omstreeks 25 jaar geleden. De opkomst van multiresistente bacteriën en hun snelle mondiale verspreiding veroorzaakt een situatie waardoor het ons niet meer zo makkelijk valt om antibiotica met kans op succes in te zetten. De toekomstvoorspellingen zijn zelfs uitgesproken somber. Antibioticaresistenties worden wereldwijd gezien als een van de grootste problemen voor de gezondheidszorg van de 21ste eeuw. Het verhaal van Daphne Deckers in dit cahier is een indringende illustratie van dit probleem. Voor de bestrijding van de ziekteverwekkers die ons belagen hebben we lang vertrouwd op het beschikbare arsenaal aan antibiotica en daardoor bleven nieuwe antibiotica of alternatieven voor antibiotica te lang uit. In dit cahier wordt op verschillende plaatsen aandacht geschonken aan ontwikkelingen om deze achterstand in te halen.

Bij de diagnostiek van bacteriële infecties is het tot nu toe gangbaar om patiëntenmateriaal in kweek te brengen om vervolgens de gekweekte bacteriën te toetsen op resistenties en daarna een gerichte antibioticumtherapie in te zetten. Deze gang van zaken is tamelijk tijdrovend, terwijl de tijd vaak juist heel erg dringt. Snelle diagnostiek gebaseerd op nieuwe innovatieve technieken gaat wat dat betreft in de toekomst soelaas bieden, zo is in dit cahier te lezen.

Gelet op de grote medische en maatschappelijke impact van resistente bacteriën, is het goed dat men binnen de gezondheidszorg, niet alleen in de humane sector maar ook in de vee- en pluimveehouderij, de handen in elkaar slaat om het tij alsnog te keren. Zo worden er, nationaal en internationaal, diepgaande studies gedaan naar het opduiken en verspreiden van (multi)resistente bacteriën. Met die kennis worden uiteenlopende maatregelen ontworpen om verspreiding van de ziekteverwekkers te voorkomen. Voor een effectieve aanpak van het probleem zijn voorts goede afspraken en uitvoerbare protocollen bij het inzetten van antibiotica nodig. Bovendien is doelmatige regelgeving gewenst. Dat geldt niet alleen voor ziekenhuizen, maar ook voor verzorgingshuizen en bejaardencentra. Het inzicht van de laatste jaren

Een voedingsbodem met een antibioticum-producerende *Streptomyces* bacterie uit het Qinling gebergte in China.

heeft geleerd dat langs dezelfde wegen ook in de veehouderij gewerkt moet worden aan het indammen van antibioticaresistenties. Dat niet alleen omwille van de gezondheid van de dieren, maar vooral ook omdat bacteriën via dieren naar mensen kunnen worden overgedragen. Ook bij de om antibiotica vragende bevolking, zal gewerkt moeten worden aan bewustwording van het gevaar van te veel en te lang antibioticumgebruik. Die bewustwording zal in de spreekkamer van de huisarts, maar ook in de apotheek gestalte kunnen krijgen.

De overheid, Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport en Ministerie van Economische Zaken zullen middelen beschikbaar moeten stellen voor verdergaand onderzoek en beleid om het probleem van de antibioticaresistenties aan te pakken. Gelukkig gebeurt dit, al is het altijd weer de vraag of het genoeg is. De toenmalige minister president Colijn sprak vlak voor het uitbreken van de tweede wereldoorlog in 1936 via de radio het volk toe: “Gaat u rustig slapen, de regering waakt over u”. Als het gaat om antibioticaresistenties, zo wordt duidelijk in dit cahier, is er geen tijd om rustig te slapen en blind te vertrouwen op de overheid en instanties die zich met het beleid bezighouden. De uiterste waakzaamheid van een ieder is geboden, alleen dan is er een gerechtvaardigde hoop dat we in de oorlog met ziekteverwekkende bacteriën weer de regie kunnen voeren. Maar echt winnen doen we die oorlog nooit. Voortdurende waakzaamheid blijft geboden!

Zonder bacteriën kunnen we niet leven. Maar wat als ze zich ineens tegen ons keren en de beschikbare antibiotica niet meer blijken te werken?

1 Samenleven met microben

De mens leeft in goede harmonie samen met zijn eigen microben. Totdat het misgaat en bacteriën ongelimiteerd gaan woekeren en dood en verderf zaaien. Sinds de ontdekking van antibiotica liggen die tijden ver achter ons. Echter het gebruik van antibiotica veroorzaakt toename van resistente bacteriën en daarmee weer een nieuw probleem. Vooral wanneer de resistentie zich makkelijk kan verspreiden van bacterie naar bacterie en van mens naar mens.

Overal microben

JAAP VAN DISSEL

De mens wordt omgeven door een onafzienbaar grote en eindeloos gevarieerde horde van met het blote oog niet-zichtbare, kleine organismen. Deze micro-organismen bevinden zich kilometers diep in de grond, in het water van de diepste oceanen, tot hoog in de lucht en zelfs op onze huid. Ze zijn er in allerlei soorten en maten. Ze omringen ons niet alleen altijd en overal, maar ze zitten ook in ons. Elk lichaamsdeel dat direct of indirect aan de buitenwereld is blootgesteld zoals huid, mond, maag en darm of vagina, is gekoloniseerd met zijn eigen, vaak karakteristieke microbiële flora (formeel behoren bacteriën niet tot het plantenrijk: een juistere benaming is tegenwoordig microbiota). Zo bevinden zich op de huid één tot tien miljard bacteriën, gemiddeld tegen de 50.000 per vierkante centimeter. Het drukst bevolkt zijn de plekken waar het warm, vochtig en donker is: in de oksels, de bilnaad en tussen de tenen. Omdat ze zo klein zijn, nemen die huidbacteriën met z'n allen nog niet het volume in van een suikerkorrel! Nog eens zo veel bacteriën zitten er in elke kubieke centimeter speeksel, maar in het spijsverteringskanaal is het helemaal feest. De darmen, met 200 vierkante meter het grootste inwendige oppervlak en uitgevouwen ongeveer gelijk aan een tennisveld, bevatten de meeste micro-organismen: in de endeldarm duizend tot tienduizend miljard per gram ontlasting. Totaal zijn er ruim tien keer meer bacteriën op en in het lichaam aanwezig dan het eigen aantal lichaamscellen. Alles bij elkaar wegen de bacteriën op en in ons lichaam ongeveer een kilo!

Ieder zijn eigen microbioom

Los van hun enorme aantallen in en op het lichaam, verschilt de diversiteit aan bacteriën tussen de genoemde locaties sterk. De darmen bevatten niet alleen een hoger aantal maar ook veel meer verschillende bacteriesoorten dan bijvoorbeeld de vagina: tegen de 1000 soorten in de darmen tegenover 12-70 in de vagina. Daarbij verschilt de samenstelling van microbiota van mens tot mens sterk, zelfs binnen eenzelfde orgaan. De microbiota in de darm van de ene persoon kan uit bacteriesoorten bestaan die bij een andere, net zo gezond persoon, vrijwel afwezig zijn. Klaarblijkelijk kunnen geheel verschillende bacteriesoorten dezelfde functies vervullen in de stofwisseling. De complete verzameling van bacteriën die op en in ons lichaam aanwezig zijn noemen we het microbioom. Dan hebben we de verschillende soorten andere micro-organismen naast de bacteriën, zoals virussen, schimmels en parasieten nog buiten beschouwing gelaten. De verschillen in omvang en complexiteit van al deze microscopisch kleine gasten op en in het lichaam zijn, in al hun nietigheid, spectaculair. Als we de grootte van een virus gelijkstellen aan een tennisbal, dan heeft de doorsnee van een bacterie al snel de omvang van een stadsbus, wordt een gist een riant cruiseschip en een schimmel een gevaarte met de omvang van de kanaaltunnel. Sommige schimmels en parasieten zijn zo groot dat we ze met het blote oog kunnen zien.

De mens leeft in voortdurende wisselwerking met al deze micro-organismen, zijn microbioom. Het lijkt erop dat binnen een persoon het microbioom opmerkelijk stabiel is, maar tussen personen belangrijk verschilt. De laatste jaren richt veel onderzoek zich op wat het microbioom voor onze gezondheid in brede zin betekent. Immers, het merendeel van de micro-organismen doen zo goed als zeker geen kwaad, maar zijn ze ook nuttig of zelfs onmisbaar voor het individu? Welke micro-organismen binnen het microbioom zijn eigenlijk onze vijand?

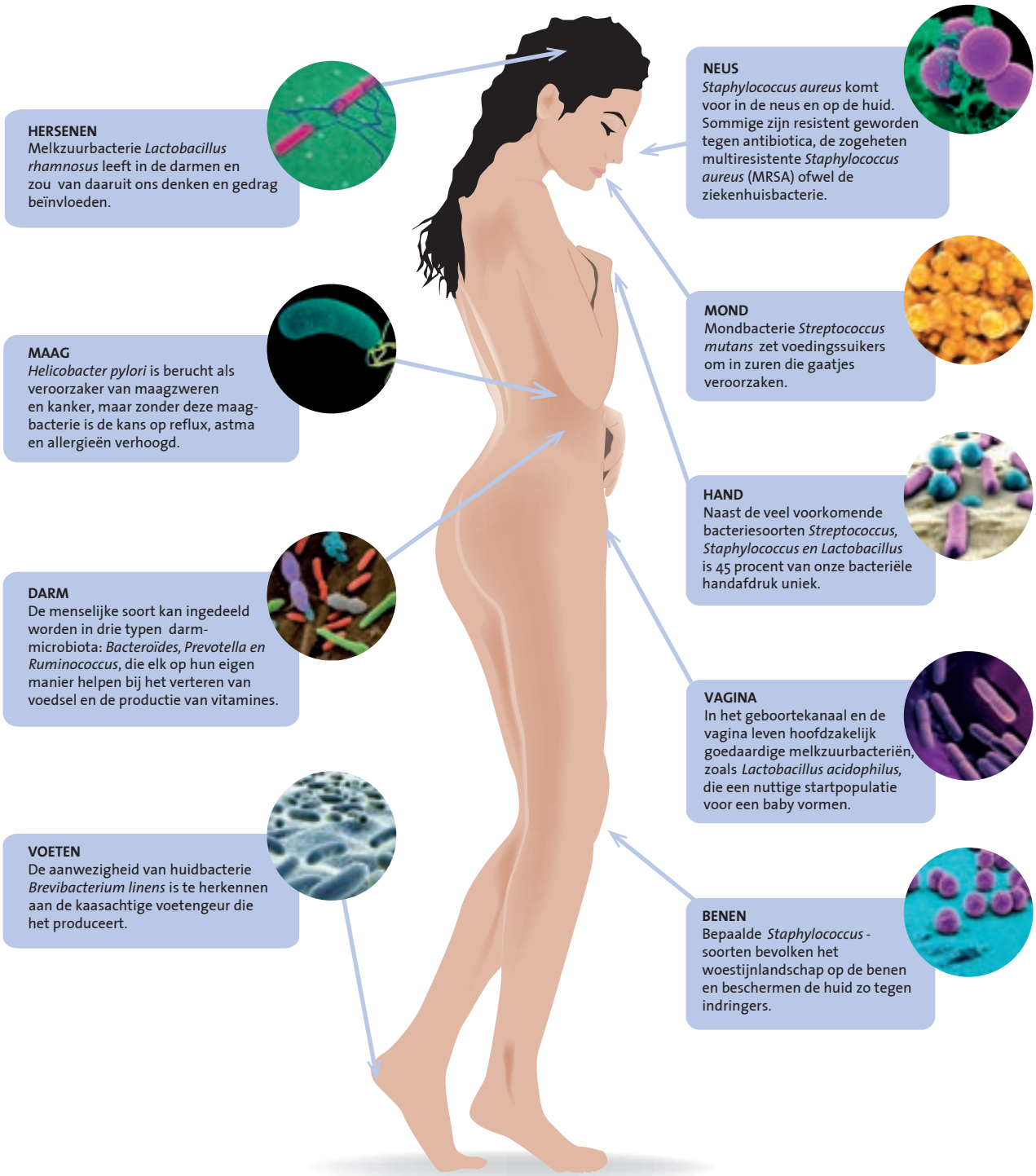
Alles bij elkaar wegen de bacteriën op en in ons lichaam ongeveer een kilo!

Alles draait om vermenigvuldigen

Het antwoord op die laatste vraag is misschien het makkelijkst te beantwoorden: de ziekteverwekkers die zich enthousiast gaan vermenigvuldigen in ons lichaam en een afweerreactie oproepen. Vaak op een plek waar ze zich normaliter niet bevinden.

Alle micro-organismen en dus ook ziekteverwekkers hebben één ding gemeen: ze beschikken over erfelijk materiaal, DNA en RNA. Naast erfelijk materiaal bestaan virussen slechts uit een handvol eiwitten en zijn niet in staat zich buiten een gastheer voort te planten: voor vermenigvuldiging zijn ze afhankelijk van productiefaciliteiten die de cellen van een gastheer bieden. Schimmels en parasieten lijken wat betreft interne organisatie op de cellen van de gastheer en kunnen uit meerdere cellen zijn opgebouwd. Ze vermeerderen zich binnen en buiten een gastheer, en sommige parasieten hebben complexe voortplantingscycli waaraan meerdere gastheren te pas komen. Ook bacteriën bezitten alles wat nodig is om zichzelf door deling te kunnen vermeerderen. Ze kunnen zich binnen een gastheer vermenigvuldigen, maar ook daarbuiten, bijvoorbeeld in voedsel of in het riool.

Onder gunstige omstandigheden delen de meeste bacteriën zich elke twintig minuten. Dat leidt al snel tot immense aantallen: één enkele bacterie deelt zich tot twee, die splitsen zich tot vier, dat worden er acht, zestien, tweeëndertig, enzovoort. Na één dag zijn er uit die ene bacterie al meer nakomelingen ontstaan als er mensen op aarde rondlopen! Althans, als de omstandigheden om uit te groeien, zoals temperatuur, voedingstoffen en vochtigheid, onverminderd optimaal blijven, en ze door soortgenoten niet gehinderd worden.


HERSENEN
Melkzuurbacterie *Lactobacillus rhamnosus* leeft in de darmen en zou van daaruit ons denken en gedrag beïnvloeden.
MAAG
Helicobacter pylori is berucht als veroorzaker van maagzweren en kanker, maar zonder deze maag-bacterie is de kans op reflux, astma en allergieën verhoogd.
DARM
De menselijke soort kan ingedeeld worden in drie typen darm-microbiota: *Bacteroïdes, Prevotella en Ruminococcus*, die elk op hun eigen manier helpen bij het verteren van voedsel en de productie van vitamines.
VOETEN
De aanwezigheid van huidbacterie *Brevibacterium linens* is te herkennen aan de kaasachtige voetengeur die het produceert.
NEUS
Staphylococcus aureus komt voor in de neus en op de huid. Sommige zijn resistent geworden tegen antibiotica, de zogeheten multiresistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) ofwel de ziekenhuisbacterie.
MOND
Mondbacterie *Streptococcus mutans* zet voedingssuikers om in zuren die gaatjes veroorzaken.
HAND
Naast de veel voorkomende bacteriesoorten *Streptococcus, Staphylococcus en Lactobacillus* is 45 procent van onze bacteriële handafdruk uniek.
VAGINA
In het geboortekanaal en de vagina leven hoofdzakelijk goedaardige melkzuurbacteriën, zoals *Lactobacillus acidophilus*, die een nuttige startpopulatie voor een baby vormen.
BENEN
Bepaalde *Staphylococcus* -soorten bevolken het woestijnlandschap op de benen en beschermen de huid zo tegen indringers.

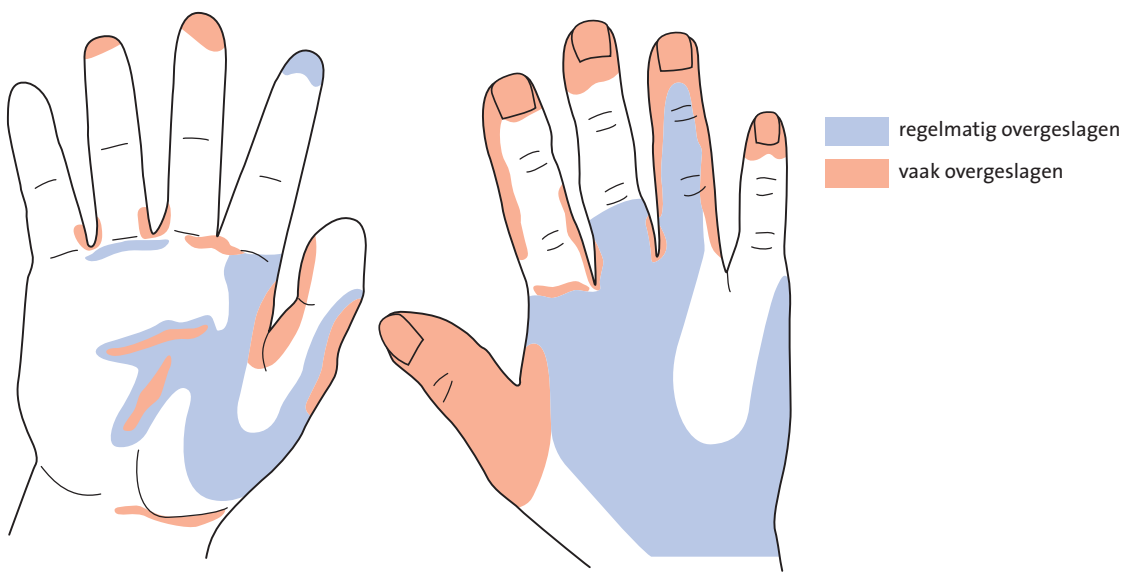
Onder gunstige omstandigheden delen bacteriën zich elke 20 minuten

Onderhoud van de verdedigingslinies

Zelfs het meest geniepige micro-organisme kan geen enkel kwaad zolang het buiten ons lichaam blijft. Vandaar dat een intacte huid en slijmvliezen verreweg de belangrijkste verdedigingslinie vormen tegen indringers. Op de huid wordt de mogelijkheid tot kolonisatie en uitgroei van bacteriën beperkt door een ongunstige zuurgraad, droogte, bacteriedodende eiwitten in de opperste huidlagen en afschilfering van dode verhoornde huidcellen: de opperhuid (epidermis) wordt maandelijks geheel vernieuwd. De moeilijk doordringbare hoornlaag vormt zo een uitstekende mechanische barrière, zeker als de bacteriële bevolking in toom gehouden wordt door wassen en douchen. De uitdunning onder de normale huidbewoners door wassen is maar tijdelijk, bacteriën vanuit de diepten van haarzakjes en huidricheltjes vullen de verliezen weer snel aan. Toch is handenwassen essentieel, omdat ongewenste passanten opgedaan door contact met een besmet voorwerp, er wel effectief door verwijderd worden. Boenen dus! Geen bacterie is in staat om door de intacte huid heen te dringen. Pas als de fysieke barrière van de huid of de slijmvliezen van het maagdarmkanaal, luchtwegen of urinewegen beschadigd zijn kunnen micro-organismen het lichaam binnendringen.

De verdediging op de inwendige slijmvliezen is veel complexer. In de luchtwegen zorgen een intact slik- en hoestmechanisme naast het transport van slijm door de trilharen ervoor dat de lagere luchtwegen onder normale omstandigheden steriel zijn. Ook antimicrobiële eiwitten spelen een rol bij de afweer.

Het hoge aantal micro-organismen in speeksel en voedsel wordt na inslikken gereduceerd door het zuur in de maag. Een intacte darmperistaltiek en de aanwezige microbiota, die de competitie aangaan om beschikbare voedingsmiddelen en de potentiële aanhechtingsplaatsen afschermen op het darmslijmvlies, voorkómen de groei van meereizende darmpathogenen. Wanneer nieuwe



De blauw en rode gebieden van de handen worden vaak vergeten bij het wassen van de handen. Goed boenen dus!

Wat als een blaasontsteking maar niet overgaat?

ASTRID VAN DE GRAAF

"Nadat je antibiotica hebt genomen, ben je genezen. Dat is wat ik mijn hele leven heb geloofd. Antibiotica zijn retesterk, ze genezen bacteriële infecties en ze maken je beter. Totdat ze niet meer werken," zei schrijfster en presentatrice Daphne Deckers tijdens een internationale top-conferentie over antibioticaresistentie op 25 juni 2014 in Den Haag. Hier vertelde ze voor het eerst uitgebreid over haar ervaringen als drager van een multi-resistente *E. coli*-bacterie.

Bijna een jaar kampte ze met wat in eerste instantie een simpele blaasontsteking leek. Het begon er mee dat ze zich al een tijdje niet goed voelde. Haar dokter dacht aan een blaasontsteking en schreef antibiotica voor. Maar die helpen niet. De pijn en vermoeidheid bleven. Ze kreeg een ander antibioticum. En toen nog een. Maar helemaal weg gingen de klachten niet. Deckers: "Dus ik zei tegen mezelf: ik zal wel moe zijn. Ik heb gewoon vakantie nodig. Misschien zit het allemaal wel tussen mijn oren. Of misschien is mijn hygiëne inderdaad niet goed?"

Na de derde kuur kreeg ze steeds meer pijn in de onderrug en ook de meest wonderlijke dromen. Totdat ze in september 2013 na het presenteren van een televisieprogramma, compleet instortte. Vijf dagen lag ze in het ziekenhuis aan een antibiotica-infuus. "Ik had niet alleen wel degelijk een blaasontsteking – ik had álles, tot ontstoken nieren aan toe, en een heel hoog gehalte aan bacteriën in mijn bloed."

Na haar herstel duurde het gevoel van geluk maar even. De infectie kwam weer terug. En weer. Op eerste kerstdag belandde Deckers opnieuw in het ziekenhuis. Dit keer werd wel alles grondig onderzocht. Volgens de uroloog werd haar blaasontsteking veroorzaakt door een multiresistente *E. coli*-bacterie. Zonder resistentieproblematiek zouden er acht verschillende soorten antibiotica zijn om dit type bacterie te behandelen. Maar nu, werkten er zeven van die acht niet meer en bleef er nog maar een over. Dat bovendien haar uroloog alleen een afspraak wilde aan het eind van haar dienst – omdat daarna alles grondig moest worden schoongemaakt en gedesinfecteerd – maakte Deckers er pijnlijk van bewust dat ze behalve patiënt ook een besmettingsgevaar vormde voor ándere patiënten en voor haar gezin.
De achtste soort werkte gelukkig. Deckers: "Maar ik vraag me wel af wat er gebeurt als deze bacterie zich straks ook gaat wapenen tegen de nummer acht, en ook resistent wordt."

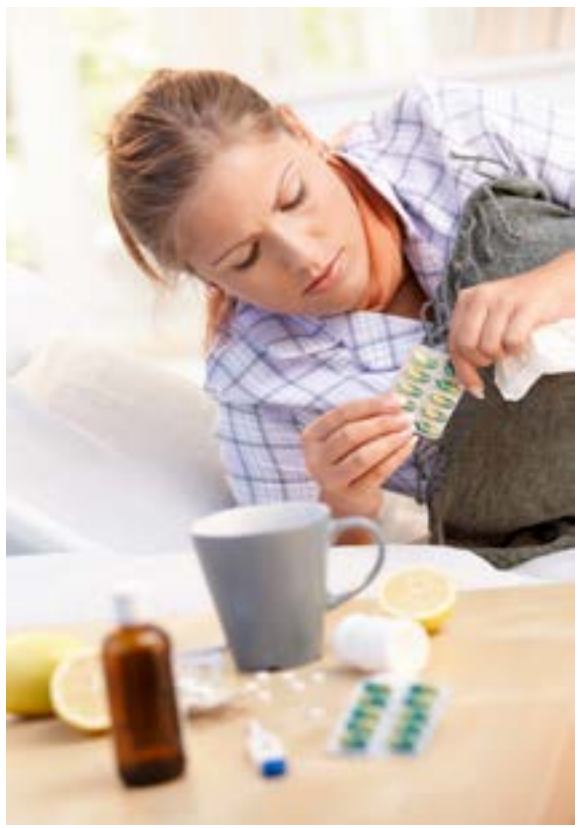
bacteriën zich toch hechten aan de darm- of blaaswand dan beperkt een dikke slijmlaag en de voortdurende vernieuwing van de cellen aan het oppervlak – het darmepitheel wordt elke 3 tot 6 dagen volledig vernieuwd – de gevolgen hiervan.

Voor een uitvoerige bespreking van specifieke afweermechanismen tegen bacteriën die het lichaam proberen binnen te dringen verwijzen we de lezer naar het hoofdstuk Infecties, Immuniteit en Vaccinaties in het cahier 'Gezond voor een prikje' uit 2006, waar deze tekst ook deels aan ontleend is.

Ziek door bacteriële infecties

JAAP VAN DISSEL

EEN INFECTIE is een reactie van het menselijk lichaam op de aanwezigheid van micro-organismen of hun gifstoffen (toxinen). Wanneer dat gepaard gaat met allerlei waarneembare symptomen en verschijnselen zoals bijvoorbeeld koorts dan spreken we van een infectieziekte. Veel infecties verlopen zonder symptomen of zichtbare afwijkingen (asymptomatisch). Dan is het doormaken van een infectie alleen indirect af te leiden uit de reactie van het afweersysteem, bijvoorbeeld doordat specifieke antilichamen zijn aangemaakt.



Sommige ziekteverschijnselen zijn het gevolg van weefselschade die de ziekteverwekker rechtstreeks aanricht, meestal door enzymen en afbraakproducten die vrijkomen bij het groeien in lichaamsweefsel. Andere verschijnselen zijn het gevolg van gifstoffen die door of dankzij een micro-organisme worden geproduceerd, bijvoorbeeld het difterietoxine dat het hart beschadigt. De bacteriële gifstoffen hebben meestal geen functie in de strijd om het bestaan, maar komen vrij als reactie op de omstandigheden in de omgeving. Zo had bijvoorbeeld het difterietoxine aan ijzer gekoppeld moeten worden, maar bij een ijzertekort in de omgeving scheidt de difteriebacterie deze stof uit. Het ontstane ijzertekort is echter onderdeel van onze afweerreactie, waarmee het lichaam de groei van bacteriën probeert te beperken. In dit geval schiet de gastheer zich dus in de eigen voet.

Ontstekingsreacties en functieverlies

Meestal weerspiegelen ziekteverschijnselen de afweerreactie die in het lichaam op gang komt wanneer ziektekiemen of hun gifstoffen binnendringen in steriele weefsels. Wat voor reacties dat zijn en hoe ze verlopen, hangt allereerst af van de wijze waarop de bacterie zich vermenigvuldigt en of dat in of buiten de lichaamscellen plaatsvindt. Een acute ontstekingsreactie heeft kenmerken zoals beschreven door de Romein Aulus Celsus in de eerste eeuw voor Christus: lokale roodheid, warmte, zwelling, pijn, en – een kenmerk later toegevoegd door de Duitse patholoog Rudolf Virchow – functieverlies van het aangedane weefsel. Deze kenmerken berusten op de verhoogde doorbloeding en uittreding van vocht uit de bloedbaan ter plaatse van de ontsteking, en het binnendringen door witte bloedcellen. Lokaal kan een infectie de functie van het aangedane weefsel verstoren, denk bijvoorbeeld aan gehoorverlies dat optreedt bij een middenoorontsteking, of bewegingsbeperking bij een gewrichtsontsteking. Daarnaast kan het

Chirurgen wassen uitgebreid hun handen voorafgaand aan een operatie.

functioneren van het gehele lichaam verstoord zijn omdat lokaal vrijgekomen bacteriële producten koorts en 'griepachtige' klachten veroorzaken zoals vermoeidheid, spierpijn en verminderde eetlust.

Infectie: blootstelling, kolonisatie en virulentie

Uiteraard gaat aan elke infectie een blootstelling aan het micro-organisme (expositie) vooraf. Naast gastheer en micro-organisme is dan ook de omgeving van belang. Die bepaalt immers of micro-organismen zich in voldoende aantal kunnen vermenigvuldigen en of ze de gastheer kunnen bereiken om zijn weerstand te overwinnen. De invloed van de omgeving doet zich gelden in specifieke situaties, bijvoorbeeld door een verblijf in de tropen, bepaalde beroepskeuze (zoals dierenarts) of hobby (zoals triatlonloper). Maar ook onhygiënische omstandigheden bevorderen contact tussen micro-organismen en gastheer, bijvoorbeeld een tekortschietende reinheid in de keuken of het ontbreken van schoon water en sanitaire voorzieningen. Daarbij worden micro-organismen geholpen door hun vrijwel ongelimiteerde vermogen om zich snel aan te passen aan een veranderende omgeving. Voortdurende waakzaamheid is dus geboden.

Het merendeel van de bacteriële infecties wordt veroorzaakt door micro-organismen die het lichaam koloniseren, ze zijn in of op het lichaam aanwezig zonder daar schade aan te richten. De infectie berust dan op een tijdelijke verstoring van hun normale leefomstandigheden, zoals een afgesloten haarzakje (tot steenpuist), een niersteen die de urineweg afsluit (tot nierbekkenontsteking), een neurologische slikstoornis (tot verslikpneumonie) en een urineresidu door goedaardige prostaatvergroting (tot urineweginfectie). Koloniserende micro-organismen maken daarbij in feite gebruik van de mogelijkheden die hun geboden worden, het zijn opportunistische infecties. Dit zijn meestal de bacteriën die het grootste ziekmakend vermogen, ofwel virulentie, bezitten zoals bijvoorbeeld de huid- en neusbacterie *Staphylococcus aureus*. Deze bacteriën bezitten het vermogen om binnen te dringen in lichaamsweefsel en ziekteverschijnselen te veroorzaken. Micro-organismen die onder alle omstandigheden een infectie en ziekteverschijnselen veroorzaken, zijn 'strikt pathogeen'. In tegenstelling tot virussen zijn strikt pathogenen onder de bacteriën zeldzaam. Voorbeelden zijn *Mycobacterium tuberculosis* en *Clostridium tetani*.

Ook aandoeningen, zoals diabetes mellitus, ondervoeding, een aangeboren stoornis in het afweersysteem of gebruik van bepaalde geneesmiddelen, kunnen de weerstand tegen een binnendringend micro-organisme verminderen.

Antibiotica duwen de balans in de goede richting

Het tot stand komen en voortschrijden van een infectie is afhankelijk van de uitslag van de balans, waarop het aantal en virulentie van de bacterie wordt gewogen tegen de afweer van de gastheer.

Historie van antibiotica

JAAP VAN DISSEL

Al snel na de ontdekking van bacteriën en hun rol bij ziekteprocessen ging men op zoek naar middelen om bacteriën te bestrijden. Niet dat doden van bacteriën moeilijk bleek. Ontsmettingsmiddelen zoals fenolen en alcoholen doden bacteriën van élke soort. De uitdaging was bacteriën te bestrijden op of in levend weefsel, zonder dat weefsel te beschadigen. Zo bestudeerde de Duitse arts Robert Koch, kort na zijn ontdekking van de miltvuurbacterie, de bacteriedodende werking van een kwikhoudend middel op miltvuursporen. Hij constateerde dat miltvuurinfectie in muizen weliswaar succesvol bestreden werd maar alle dieren wel overleden aan kwikvergiftiging. De zoektocht naar stoffen die bacteriën doden maar de weefsels van de gastheer onberoerd laten volgde twee wegen.

Een verpakking van een van de eerste antibiotica, sulfanilamide

Kleurstof als inspiratiebron

De Duitse chemicus en arts Paul Ehrlich en anderen richtten zich op kleurstoffen om bacteriën in weefsels van levende dieren zichtbaar te maken. Bij sommige van deze vitale kleuringen viel op dat de kleurstof zich in bacteriën ophoopte, terwijl aankleuring van weefsels beperkt bleef.

Wat als een kleurstof bacteriën selectief aantast? Gerhard Domagk startte bij de Duitse verffabrikant IG Farben een onderzoeksprogramma. Na honderden kleurstoffen tevergeefs onderzocht te hebben, ontdekte zijn team in 1932 Prontosil (sulfamidochrysoïdine), een voor dier en mens weinig toxische, rode kleurstof met een krachtige werking tegen streptokokken. Enkele jaren later werd Neoprontosil ontdekt dat in tegenstelling tot Prontosil wateroplosbaar was en via infuus toegediend kon worden. Een test in mensen met de streptokokken huidinfectie wondroos verliep gunstig, al leidde toediening tot rode

verkleuring van huid, slijmvliezen en urine. In het Pasteur Instituut stelden Franse onderzoekers vast dat de grote rode kleurstofmoleculen in Prontosil in het lichaam opgesplitst werden en dat vrij sulfanilamide het werkzame bestanddeel was. Dit tot chagrijn van de Duitse onderzoekers die hun patentopbrengsten van de Prontosils zagen verdampen; sulfanilamide was in 1908 gesynthetiseerd en werd algemeen toegepast in de verfindustrie. Het leidde tot een ware hausse aan onderzoek naar afgeleide moleculen. In 1945 waren er meer dan 5000 varianten ontwikkeld waaronder sulfapreparaten met verbeterde werkzaamheid zoals sulfapyridine en sulfadiazine.
In de tweede wereldoorlog voorkwamen sulfapreparaten vele duizenden doden, door toepassing bij wondinfecties. En nog steeds worden ze ingezet bij infecties.

Bacteriën tegen bacteriën

Ook een geheel andere weg bleek succesvol. Al eind 19e eeuw werd duidelijk dat de ene soort bacteriën de groei van de andere soort kan beïnvloeden. Dit kan optreden door competitie om voedsel, maar ook door uitscheiding van chemische stoffen, die men de naam 'antibiotica' gaf. Zo beschreef de Roemeense bacterioloog Victor Babeș dat *Pseudomonas fluorescens* de uitgroei van de buiktyfusbacterie *Salmonella typhi* remde door uitscheiding van een stof, waarvan later werd vastgesteld dat het pyocyanase betrof. Dit werd door andere onderzoekers toegepast bij honderden mensen met geïnfecteerde beenwonden, naar verluidt met gunstig resultaat.

Schimmels tegen bacteriën

Dat ook schimmels chemische stoffen uitscheiden die bacteriën kunnen doden of in hun groei remmen was al enkele keren beschreven voordat de Britse arts en microbioloog Alexander Fleming in 1929 het verschijnsel waarnam dat stafylokokken in hun groei geremd waren door een schimmelkolonie, *Penicillium notatum (tegenwoordig Penicillium chrysogenum),* die bij toeval op de kweekplaat terecht was gekomen. Rond de plek waar de schimmel groeide waren alle bacteriën dood. Penicilline, zoals Fleming de werkzame stof in het kweekvloeistof van de schimmel noemde, bleek instabiel en moeilijk te zuiveren. Pas toen Howard Florey en Ernst Chain zich jaren later op grootschalige bereiding van penicilline toelegden, werd in 1941 onderzoek bij mensen mogelijk. Hierna brak de miraculeuze werking van penicilline ook bij het algemene publiek door.
Toen al ontdekten onderzoekers dat sommige bacteriën een enzym kunnen aanmaken dat penicilline afbreekt en de bacterie resistent maakt tegen het antibioticum. Dit was het startschot van een wedloop die tot de dag van vandaag onbeslist is: onderzoekers en farmaceutische industrie die nieuwe antibiotica trachten te ontwikkelen en de microbiële wereld die op gebruik van zulke middelen steevast reageert met resistentieontwikkeling.

Van links naar rechts: Robert Koch, Alexander Flemming, Ernst Boris Chain, Gerhard Domagk, Howard Florey, Paul Ehrlich, Victor Babeș.

Of eenvoudiger gesteld: de groeisnelheid van de bacteriën versus snelheid van witte bloedcellen om bacteriën weer uit te schakelen. Is het aantal bacteriën gering, dan kan de afweer het vaak alleen af. Als de infectiedosis hoger is, helpen antibiotica het afweersysteem om de infectie op te ruimen. Bij een gezond individu kan een kleine remming van de bacteriegroei de balans ten gunste van de gastheer doen overslaan. Is de natuurlijke afweer van de gastheer bijzonder laag, bijvoorbeeld door een verlaagd aantal witte bloedcellen na chemotherapie, dan zal een sterkere remming van de bacteriële groeisnelheid nodig zijn. In het laatste geval kies je voor bacteriedodende ('bactericide') antibiotica, terwijl antibiotica die bacteriën alleen in hun groei remmen maar niet doden ('bacteriostatisch') gegeven worden als het afweersysteem kan bijdragen aan het opruimen van de infectie. Bij een behandeling met antibiotica zal het niet altijd noodzakelijk zijn om álle bacteriën die het lichaam zijn binnengedrongen, te doden. Sterker, bij antibioticagebruik wordt altijd een deel van het werk aan de afweermechanismen van de gastheer overgelaten. Wanneer dit afweersysteem ernstig verstoord is, kan een antibiotische behandeling hoe juist uitgevoerd, toch tekort schieten.

Maar wat als het afweersysteem te zwak is?

Welke invloed het afweersysteem heeft op de einduitkomst laat zich illustreren aan de hand van een 'meta-analyse' van vier klinische onderzoeken uit de jaren 70 van de vorige eeuw naar empirische behandeling van gramnegatieve bacteriën zoals *Escherichia coli* en *Klebsiella pneumoniae* in het bloed. In die tijd kregen patiënten met vermoeden van een infectie met een gramnegatieve bacterie alvast een antibioticakuur toegediend. Wanneer na enkele dagen de ziekteverwekker bekend was en voor welke antibiotica hij gevoelig was, werd de behandeling aangepast. Zo kan men achteraf nagaan hoe een juiste of onjuiste keuze van antibiotica de uitkomst van de infectie beïnvloedde.

De patiënten zijn op grond van hun onderliggend lijden in drie categorieën ingedeeld volgens de McCabe & Jackson classificatie: een groep zonder onderliggend lijden, een groep met matig ernstig onderliggend lijden en een groep met zeer ernstig, naar verwachting binnen een jaar dodelijk verlopend, onderliggend lijden. Voor elke groep is aangegeven hoeveel patiënten overleden door de infectie of herstelden. Daarnaast is aangegeven of het micro-organisme achteraf gevoelig of resistent was voor het eerste toegediende antibioticum. In de groep patiënten zonder onderliggend lijden herstellen de meeste patiënten, zowel in de groep die juist behandeld wordt als degenen die achteraf de eerste dagen een onjuist antibioticum kregen. In deze groep is de natuur ogenschijnlijk mild, al is de kans te komen overlijden percentueel wel wat hoger onder degenen die onjuist behandeld zijn. De uitkomst ligt geheel anders onder degenen met ernstig onderliggend lijden, de groep waarin het afweersysteem weinig tot niets aan het herstel kan bijdragen. In deze groep overlijdt niet alleen de helft van de juist behandelde patiënten aan de infectie, onder degenen die initieel niet juist behandeld werden, is de sterfte meer dan 80 procent!

Deze analyse illustreert tevens wat men mag verwachten van de gevolgen van antibioticaresistentie: de gevolgen zullen het meest gevoeld worden in de groep van kwetsbare patiënten met ernstig onderliggend lijden. Ook dan zal immers een eerste keus antibioticum tekort kunnen schieten door een niet-vermoede resistentie van de ziekteverwekker.

Antibiotica en de ontwikkeling van resistentie

JOHAN MOUTON

Griep en verkoudheid zijn dus niet met antibiotica te bestrijden

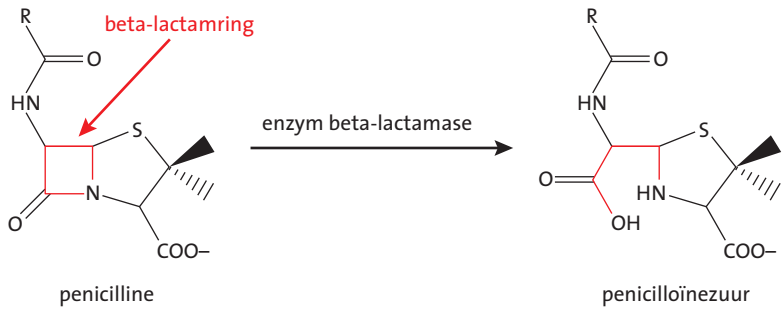
Sinds mensenheugenis is er naar middelen gezocht die infecties kunnen bestrijden, hoewel men in het verre verleden nog niet precies wist wat een infectie was. Men herkende wel bepaalde ziektebeelden, zoals een wond waar pus uit kwam waarna iemand koorts kreeg en stierf, óf beter werd. Dat laatste probeerde men te versnellen door natuurlijke preparaten toe te dienen, bijvoorbeeld honing of kruiden. Pas een paar honderd jaar geleden, nadat Anthonie van Leeuwenhoek de eerste eencellige micro-organismen had ontdekt en Duitse arts Robert Koch het verband legde tussen eencelligen en het ontstaan van bepaalde ziektebeelden, werd duidelijk dat infectieuze ziektebeelden meestal werden veroorzaakt door bacteriën en virussen. Ook werd geleidelijk aan duidelijk waarom bacteriële infecties wel en virale infecties niet te behandelen waren met antibiotica. Bacteriën en virussen vermenigvuldigen zich namelijk op een heel andere wijze en maken ons daardoor op een heel andere manier ziek. Dit is van wezenlijk belang voor de behandeling met antibiotica en indirect ook voor het ontstaan van antibioticaresistentie.

Antibiotica verstoren of remmen levensprocessen in de bacterie

Er zijn in de loop van de jaren veel soorten antibiotica ontdekt die op verschillende manieren belangrijke levensprocessen in bacteriën verstoren en ze daarmee in groei remmen of doden. Een eerste grote groep, de beta-lactam-antibiotica, is gericht op de vernietiging van de bacteriële celwand.

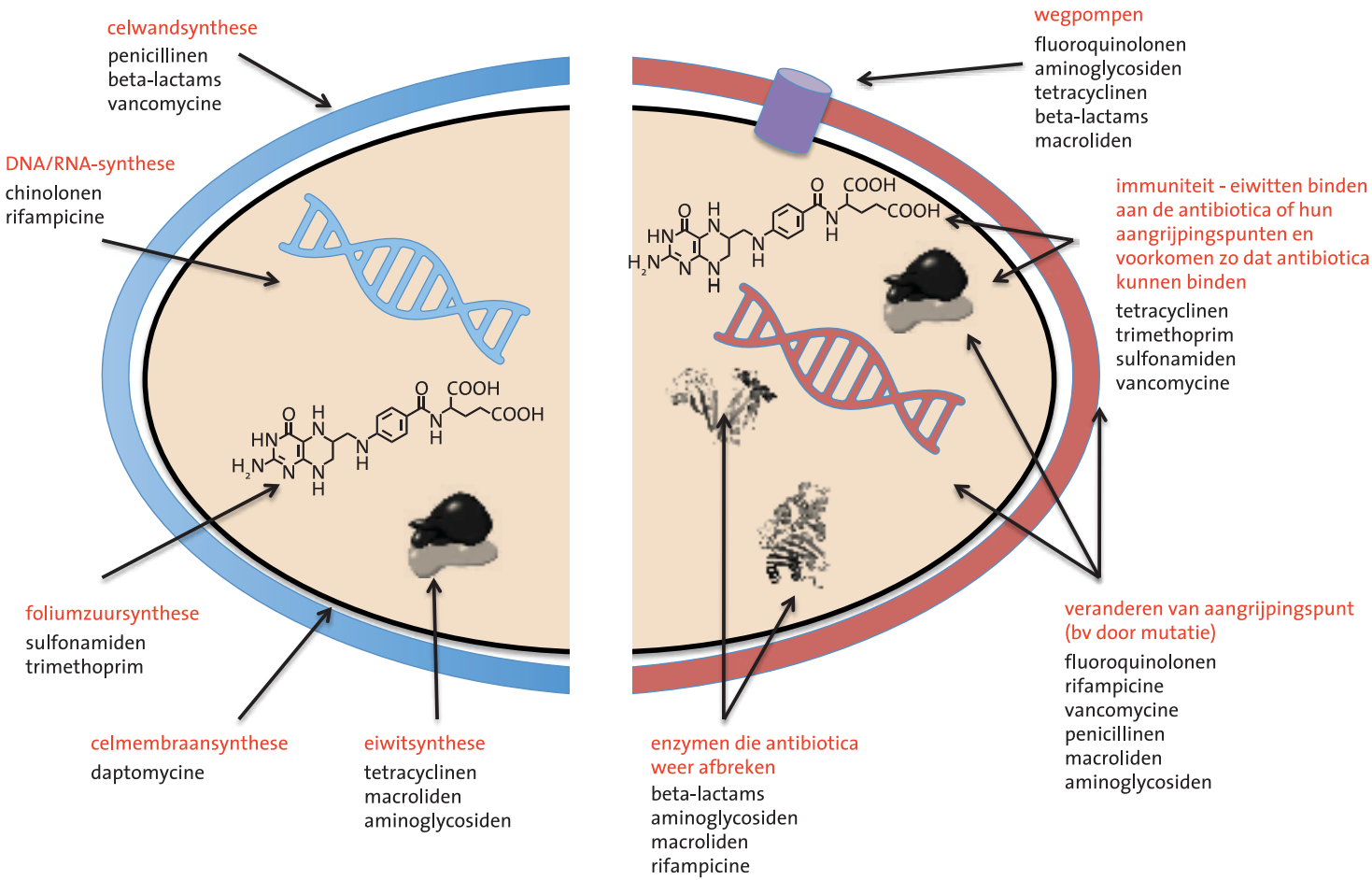
Bacteriën hebben een celwand om zich als eencelligen te kunnen handhaven in de buitenwereld. Menselijke cellen hebben geen celwand nodig. De mens, een meercellig wezen, heeft gespecialiseerde huid- en slijmcellen om zich tegen invloeden van buiten te beschermen. De bouwstenen voor de bacteriële celwand en de celwandsynthese – de machinerie in de bacteriecel om de celwand te maken – zijn daardoor een ideaal doelwit voor antibiotica. Beta-lactam-antibiotica grijpen direct in op de structuur van de celwand van bacteriën, waardoor ze sterven.

Een tweede grote groep antibiotica, de aminoglycosiden, remmen de eiwitsynthese zodat bacteriën geen eiwitten of enzymen meer kunnen maken die ze nodig hebben om te overleven. Een derde belangrijke groep antibiotica – de chinolonen – grijpt direct in op het DNA van de bacterie en de wijze waarop bacteriën DNA vermenigvuldigen. Ook dit proces verloopt anders dan bij de mens.



Sommige bacteriën produceren beta-lactamases, enzymen die antibiotica onwerkzaam maken door de beta-lactamring open te knippen. Deze bacteriën zijn resistent tegen penicilline en andere beta-lactamantibiotica.

Aangrijpingspunten voor antibiotica in de bacteriële cel en resistentiemechanismen ontwikkeld door bacteriën



Helaas werken lang niet alle antibiotica tegen alle bacteriën. Ook bacteriesoorten verschillen onderling in celopbouw, waardoor een antibioticum meer of minder specifiek werkt. Een bacterie wordt 'gevoelig' voor een antibioticum genoemd wanneer de bacterie niet overleeft bij antibioticumconcentraties die bereikt worden in de mens na het toedienen, en 'resistent' wanneer het deze concentraties wel overleeft. Sommige bacteriesoorten zijn van nature al resistent tegen bepaalde antibiotica, andere kunnen deze resistentie verwerven.

De reden dat antibiotica niet werken tegen virussen en virusinfecties, is vrij eenvoudig: de aangrijpingspunten voor antibiotica ontbreken bij virussen. Virussen hebben namelijk geen celwand of machinerie voor eiwitsynthese: ze vermenigvuldigen zich via menselijke cellen. Griep en verkoudheid zijn dus niet met antibiotica te bestrijden.

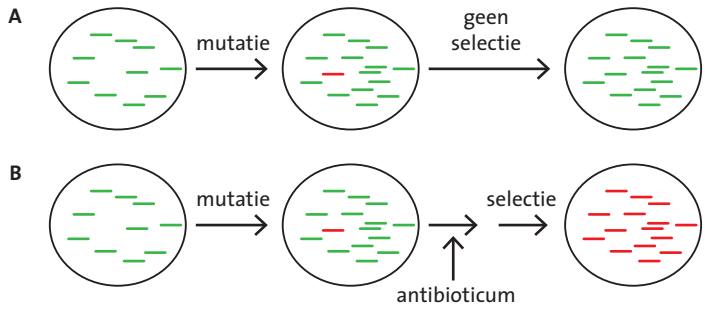
Resistentie ontstaat continu: een kwestie van mutatie en selectie

Bacteriën delen zich snel en vaak. Sommige wel elk half uur. Na twaalf uur delen en groeien zijn ze al met 10 miljoen. Bij een infectie gaat het dan al snel om 100 miljoen bacteriën of meer. Voor elke celdeling moet het DNA gedupliceerd worden en bij elke verdubbeling treden spontaan wel een of meer foutjes op in het DNA: de mutaties. Meestal heeft dat geen gevolgen voor de bacteriepopulatie als geheel, de bacteriecel met DNA-mutaties gaat dood of wordt overgroeid door bacteriecellen waar geen mutatie optrad. De meeste mutaties zijn ook meestal nadelig voor de betreffende bacterie waardoor deze niet overleeft. Deze spontane mutaties vinden continu plaats, zonder bepaald patroon.

Wanneer de bacterie zich in een omgeving bevindt waar ook een antibioticum aanwezig is, en de mutatie geeft de bacterie een grotere overlevingskans, dan zal deze bacterie zich beter handhaven en vermenigvuldigen dan bacteriën zonder de mutatie(selectie). De andere gevoelige bacteriën sterven, en de mutant overleeft volgens het Darwinistische principe *survival of the fittest*. Resistente bacteriën ontstaan continu, alleen wanneer er ook antibiotica aanwezig zijn, hebben zij voordeel en kunnen gaan overheersen. Hoe vaker en hoe meer antibiotica worden gebruikt, hoe groter de kans dat resistente bacteriën zullen verschijnen.

Dankzij de mutaties kunnen bacteriën dus soms over resistentiemechanismen beschikken die antibiotica onschadelijk maken. Er zijn veel verschillende mechanismen bekend. Sommige bacteriën produceren specifieke enzymen, zoals beta-lactamases, die antibiotica afbreken. De afbraak kan buiten de cel of binnen de cel gebeuren. Beiden komen veel voor. Een ander veel voorkomend resistentiemechanisme is een verandering van het aangrijpingspunt van het antibioticum, bijvoorbeeld de verandering van de eiwitstructuur van de enzymen die betrokken zijn bij de opbouw van de celwand. Een simpele puntmutatie, waardoor een ander aminozuur in het eiwit wordt ingebouwd, kan zo direct voor resistentie zorgen. Vergelijkbare mechanismes zijn ook binnen de cel te vinden, bijvoorbeeld veranderingen in de eiwitstructuur van het ribosoom waar een bepaald antibioticum op inwerkt.

Selectiedruk door antibioticagebruik



In een bacteriepopulatie die gevoelig is voor antibiotica (groen) treedt door mutatie resistentie (rood) op. Zonder de aanwezigheid van een antibioticum blijft de gevoelige populatie over (A). Is er wel een antibioticum aanwezig dan blijft door de selectiedruk de resistente populatie over (B).

Van mens op mens en van bacterie op bacterie

Antibioticaresistentie kan zich op twee belangrijke manieren verspreiden. Ten eerste van mens op mens. Mensen dragen direct of indirect bacteriën aan elkaar over (transmissie). Dit geldt ook voor resistente bacteriën. Iemand hoeft daarvoor zelf niet ziek te zijn, hij of zij is dan alleen drager van resistente bacteriën. Iemand die de resistente bacterie ontvangt en gekoloniseerd raakt, hoeft dus niet ziek te worden, maar kan de resistente stam wel weer doorgeven. Pas wanneer de resistente bacterie binnendringt (invasief) en schade toebrengt, is er sprake van een infectie. Deze infectie kan dan niet meer behandeld worden met het betreffende antibioticum. Door de combinatie van selectiedruk en overdracht van bacteriën tussen mensen ontstaat uiteindelijk resistentie in een bevolkingsgroep als geheel.

Wanneer is een bacterie bijzonder resistent?

JAN KLUYTMANS

Bacteriën zijn van nature ongevoelig voor bepaalde antibiotica. Dit noemen we 'intrinsieke resistentie'. Bacteriën kunnen ook ongevoeligheid verwerven door een mutatie in het DNA of door het opnemen van nieuw DNA met daarop resistentiegenen. Het is met name deze 'verworven resistentie' waardoor artsen steeds vaker en ernstiger beperkt worden in hun mogelijkheden om patiënten te behandelen met de gangbare antibiotica.

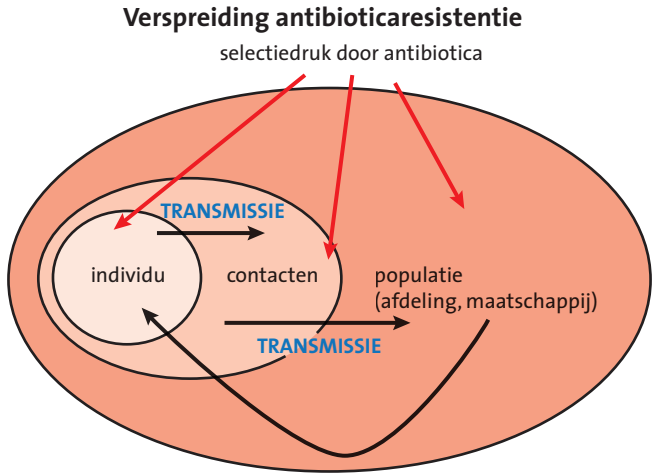
De bestrijding van resistentie richt zich op een aantal bacteriën die aangeduid worden als Bijzonder Resistente Micro-Organismen, afgekort BRMO. Om tot deze groep te behoren moet een bacterie aan een aantal voorwaarden voldoen. Ten eerste moet het gaan om een bacteriesoort waar mensen vaak en ernstig ziek van kunnen worden. Ten tweede moet deze bacterie een vorm van verworven resistentie bezitten waardoor de patiënt niet meer met de gangbare antibiotica kan worden behandeld. Tot slot moet de bacterie of het resistentiemechanisme dat hij bezit, in staat zijn om zich te verspreiden wanneer er geen aanvullende maatregelen worden getroffen, zoals bijvoorbeeld het isoleren van een patiënt. Al deze criteria zijn gekozen in het licht van de bestrijdingsstrategie.

Zo kan door deze definitie een bacterie die in de loop der jaren uitgebreid resistentie heeft verworven toch geen BRMO zijn. Een voorbeeld hiervan is een lichaamsbacterie als *Staphylococcus epidermidis*. Deze bacteriesoort komt bij alle mensen op de huid en slijmvliezen voor, maar leidt bij gezonde mensen vrijwel nooit tot ziekte. Alleen onder bijzondere omstandigheden treden infecties op, bijvoorbeeld bij patiënten die een katheter of implantaat krijgen waardoor de bacterie het lichaam binnen kan komen. Het voorkomen van verspreiding van deze bacterie is lastig en onnodig duur omdat dit vrijwel alle mensen in ziekenhuizen betreft. Dit is geen kosteneffectieve benadering. Daarom kiezen we in dit geval voor preventieve maatregelen die gericht zijn op het voorkomen van besmetting tijdens bijvoorbeeld het inbrengen van katheters. Dat is bij deze weinig ziekmakende soorten effectiever dan het voorkomen van verspreiding.

De laatste jaren is steeds meer aandacht voor resistentiemechanismen die makkelijk tussen bacteriën kunnen worden uitgewisseld. De informatie voor deze resistentie ligt op een klein, ringvormig DNA-molecuul, een zogeheten plasmide. Deze vorm van resistentie kan zich snel op grote schaal verspreiden en vraagt dus om verdergaande beheersmaatregelen. Des te meer reden om de opkomst van BRMO in te perken zodat infecties behandelbaar zullen blijven met relatief goedkope, effectieve en veilige middelen.

Een antibiogram. De grootte van de cirkels om de gekleurde tabletjes geeft aan in hoeverre een bacterie gevoelig is voor de antibiotica: hoe groter de grijze cirkel rond het tablet, hoe beter dit antibioticum werkt tegen deze bacterie.

Resistentie in de populatie is een combinatie van selectiedruk door antibioticagebruik en overdracht tussen mensen onderling: van het individu naar andere individuen en uiteindelijk de hele populatie.



Resistentie kan zich ook van bacterie op bacterie verspreiden. Door het uitwisselen en/of opnemen van DNA kunnen gevoelige bacteriën de resistentiemechanismen van resistente bacteriën verwerven. Wanneer antibiotica in de omgeving aanwezig zijn, zullen deze resistente bacteriën zich verder verspreiden ten koste van de gevoelige bacteriën. Deze manier begint een steeds belangrijkere rol te spelen in de verspreiding van resistentie.

Het voorkomen van resistentie

De vraag is nu: hoe kunnen we selectie van resistente stammen en de verspreiding daarvan voorkomen? Het antwoord is eenvoudig: het zo beperkt mogelijk voorschrijven en gebruiken van antibiotica en de infectiepreventiemaatregelen in acht nemen. Met andere woorden: het verminderen van selectiedruk en transmissie op elk niveau. Voorkomen is beter dan genezen. Voor het eerste zijn er in Nederland, en ook daarbuiten, voorschrijfrichtlijnen waaraan artsen zich moeten houden. Deze zijn zodanig opgesteld dat enerzijds de behandeling zo optimaal mogelijk is maar anderzijds de selectiedruk zo beperkt mogelijk wordt gehouden.

Voor het voorkomen van verspreiding zijn er in ziekenhuizen veel richtlijnen opgesteld waaronder het steriel werken in operatiekamers, het goed handenwassen na handenwassen na patiëntencontact en in sommige extreme en in sommige extreme gevallen het isoleren van de patiënt om het risico op verspreiding zoveel mogelijk in te perken. Ook patiënten zelf spelen een belangrijke rol, bijvoorbeeld door niet onnodig antibiotica te slikken bij een virusinfectie, waardoor de selectiedruk vermindert.

Het resistoom: alle resistentiegenen

PETRA WOLFFS, JOHN PENDERS EN PAUL SAVELKOUL

De huidige kennis op het gebied van ongevoeligheid van bacteriën tegen antibiotica is vooral gebaseerd op resistentie in de ziekmakende bacteriën. Ziekmakende bacteriën zijn meestal eenvoudig te kweken en te testen op resistentie tegen antibiotica. Dit is herkenbaar aan veranderingen in het DNA van deze bacteriën doordat er resistentiegenen aanwezig zijn.

Naast ziekmakende bacteriën dragen we als mens vooral grote aantallen bacteriën bij ons die geen schade aanrichten of zelfs onze gezondheid bevorderen. Ook in deze bacteriën, die lang niet allemaal kweekbaar zijn, komt resistentie tegen antibiotica voor. Resistentie tegen antibiotica is dus alom aanwezig en kan ook van goede bacteriën overgedragen worden naar ziekmakende bacteriën. Een belangrijk voorbeeld hiervan is de overdracht van het gen $bla_{CTX\text{-}M}$ dat bacteriën in staat stelt verschillende antibiotica onschadelijk te maken. Dit gen is afkomstig van de omgevingsbacterie *Kluyvera sp*. en komt steeds vaker voor in diverse ziekteverwekkers; in het nieuws meestal omgeschreven als resistente ESBL-producerende bacteriën.

Het darmmicrobioom als reservoir

De talloze niet-ziekmakende bacteriën in onze omgevingen in en op ons lichaam en dat van onze huisdieren, herbergen dus een verzameling van resistentiegenen die mogelijk overgedragen kunnen worden naar ziekteverwekkers. Zo'n verzameling van resistentiegenen in bijvoorbeeld het microbioom van onze darmen (alle darmbacteriën samen) noemen we het *resistoom*. Tot voor kort wisten we vrij weinig over dit resistoom maar door de introductie van geavanceerde moleculaire technieken voor de analyse van DNA/RNA is de ontdekkingstocht naar deze onbekende wereld van het resistoom inmiddels in volle gang.

Het belangrijkste menselijke reservoir van resistentiegenen is ons darmkanaal. Hier leven zo'n honderd duizend miljard bacteriën, dit is bijna tien maal zoveel als het aantal menselijke cellen in ons hele lichaam. Dit darmmicrobioom vervult een aantal belangrijke functies in onze afweer en spijsvertering. Recent onderzoek heeft aangetoond dat dit microbioom ook een ongekende diversiteit aan resistentiegenen bevat. De kans dat deze resistentiegenen worden overgedragen naar mogelijk ziekteverwekkende bacteriën, die reeds aanwezig zijn of via onze voeding het darmkanaal passeren, wordt extra vergroot doordat al deze darmbacteriën zo dicht op elkaar gepakt zitten.

Antibioticaresistentie is niet nieuw en al eeuwen in bacteriën aanwezig, lang voordat antibiotica door de mens werden geïntroduceerd als geneesmiddel. Bacteriën beschermen zich hiermee tegen natuurlijke antibiotica die door andere microorganismen in hun nabije omgeving worden geproduceerd. De aanwezigheid van resistentiegenen in het microbioom van personen zonder enige blootstelling aan antibiotica, werd recentelijk nog geïllustreerd in een onderzoek naar het resistoom van een Yanomami indianenstam in de Amazonejungle. Deze stam van jagers-verzamelaars, die pas in 2009 werd ontdekt, leeft compleet geïsoleerd van de buitenwereld en de leden van deze

verzamelen!

Yanomami-indianen die geïsoleerd van de moderne wereld in het Venezolaanse Amazonegebied leven en nog nooit in aanraking zijn geweest met antibiotica, blijken ook gewoon tientallen verschillende resistentiegenen in hun microbioom te hebben.

stam zijn nog nooit met antibiotica in aanraking geweest. Desondanks werden er enkele tientallen verschillende resistentiegenen in hun microbioom aangetroffen.

Het resistoom kan echter drastisch worden beïnvloed door menselijk toedoen. Zo wordt ons microbioom gedurende ons leven regelmatig blootgesteld aan antibiotica bij behandeling van infecties. Een dergelijke behandeling kan leiden tot een sterke afname van goede bacteriën en een sterke toename van het aantal resistentiegenen in het resistoom, dat jaren lang aanwezig kan blijven. Ook de aanwezigheid van resistentiegenen in de Nederlandse bodem is gestaag toegenomen sinds de introductie van antibiotica. Rivierwater en slib stroomafwaarts van fabrieken die antibiotica produceren, nabij lozingsplaatsen van afvalwater en in agrarische en verstedelijkte gebieden bevatten grote aantallen resistentiegenen in tegenstelling tot zuiver rivierwater in de ongerepte natuur. Dit toont aan dat antibioticumvervuiling in het milieu een belangrijke rol speelt in de bevordering en verspreiding van resistentie.

Het antibioticabeleid beïnvloedt het resistoom

Het bovengenoemde onderzoek verklaart grotendeels de recent gevonden grote verschillen in het resistoom van inwoners uit verschillende landen. Het resistoom van inwoners van Denemarken, een land met een terughoudend antibioticumbeleid, bevat veel minder resistentiegenen dan het resistoom van inwoners van Spanje en China, landen waar antibiotica veelvuldig worden gebruikt in de humane en veterinaire sector. Het meest talrijk aanwezig bleken de resistentiegenen gericht tegen antibiotica die het langst worden gebruikt in de gezondheidszorg of die worden toegepast in de veehouderij. Het landelijke antibioticabeleid heeft dus een directe invloed op de omvang en diversiteit van het resistoom van zijn inwoners.

Door ons reisgedrag komen inwoners van landen met weinig antibioticumresistentie steeds vaker in regio's waar de resistentieproblematiek veel groter is. Zo worden we blootgesteld aan resistente bacteriën uit verre oorden, die vervolgens meeliften in ons microbioom naar huis. Een paar weken vakantie naar de tropen, en vooral naar het verre oosten, zorgt er al voor dat 30-48 procent van de reizigers een of meerdere resistentiegenen oppikt. Hoe en in welke mate deze resistente bacteriën worden meegenomen tijdens de reis en of deze bacteriën zich, eenmaal in Nederland, verder verspreiden, wordt momenteel onderzocht in een grootschalig onderzoek (COMBAT-studie) onder meer dan tweeduizend reizigers.

Nu steeds duidelijker wordt dat resistentie uitgewisseld kan worden tussen ziekmakende en niet-ziekmakende bacteriën, is het belangrijk om niet alleen de antibioticaresistentie van ziekmakende bacteriën te onderzoeken, maar ook de ontwikkeling van het resistoom op de voet te volgen.

Hoe groot is het probleem van antibioticaresistentie? En hoe weten we dat allemaal? Waar treffen we antibioticaresistentie aan, en wie besmet wie eigenlijk?

2 Antibioticaresistentie in mens, dier en milieu

Het besef dat antibioticaresistentie een van de grote bedreigingen van de volksgezondheid is, neemt wereldwijd toe. Maar om resistentieontwikkeling effectief te kunnen bestrijden, is ten eerste inzicht nodig waar welke resistente bacteriën voorkomen en of en hoe ze zich verspreiden, binnen zorginstellingen, onder de bevolking, in de veehouderij en in het milieu. Op basis hiervan kunnen richtlijnen en effectieve bestrijdingsmaatregelen worden ontwikkeld om overdracht van deze bacteriën van mens op mens te beperken of te verhinderen.

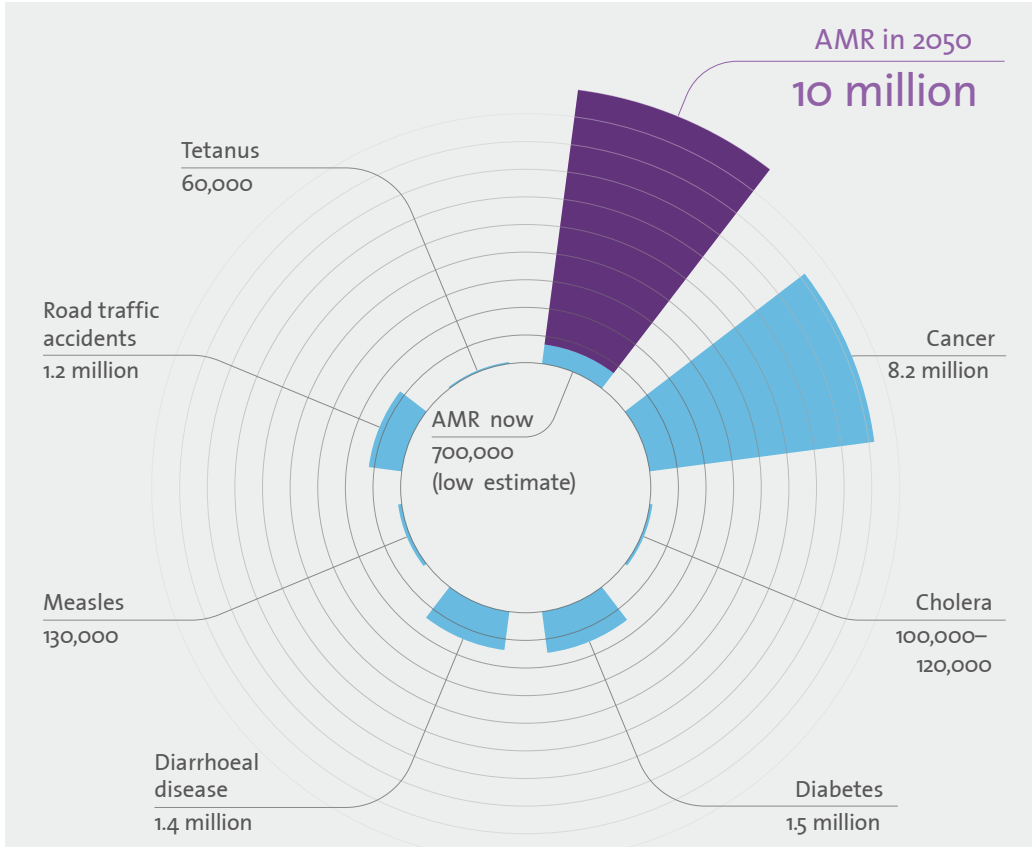
Verspreiding en toename van resistente bacteriën

MARIKEN VAN DER LUBBEN

De ontdekking en het beschikbaar komen van antibiotica, sinds het midden van de vorige eeuw, heeft grote positieve gevolgen gehad voor het behandelen van bacteriële infecties. Maar door antibiotica overmatig en onjuist in te zetten, zijn sommige bacteriën ongevoelig voor deze middelen geworden. In Europese ziekenhuizen worden dagelijks bij rond de 400.000 patiënten één of meerdere antibiotica voorgeschreven, waarbij veel van die voorschriften onjuist of onterecht zijn. Dit geldt vooral voor de inzet van breedspectrum antibiotica, die vaak worden gebruikt omdat ze werkzaam zijn tegen veel verschillende bacteriën.

Dit heeft grote gevolgen voor de behandelbaarheid van infecties, niet alleen voor kwetsbare mensen in ziekenhuizen maar voor iedereen. Die dreiging veroorzaakt door antibioticaresistentie tegen de gangbare antimicrobiële middelen neemt wereldwijd toe. Ook in Nederland is er de laatste jaren een stijging in de resistentiepercentages onder vooral gramnegatieve bacteriën. Steeds vaker wordt er daarom aan de alarmbel getrokken. In december 2014 verscheen een alarmerend rapport van de Britse overheid (werkgroep AMR Review onder leiding van Jim O'Neill). Hierin staat dat wanneer de verspreiding van resistentie in hetzelfde tempo doorgaat, in 2050 jaarlijks 10 miljoen mensen zullen overlijden als gevolg van infecties met (multi)resistente bacteriën. Ook het

Voorspelling van het aantal doden ten gevolge van antibioticaresistentie in 2050 vergeleken met andere dodelijke ziekten en oorzaken.



Amerikaanse Centrum voor Ziektebeheersing en Preventie (CDC) komt met forse cijfers. Elk jaar worden er in de Verenigde Staten ten minste 2 miljoen mensen geïnfecteerd met bacteriën die resistent zijn tegen antibiotica en minstens 23.000 mensen per jaar sterven als rechtstreeks gevolg van deze infecties. Ook de Wereldgezondheidsorganisatie WHO neemt antibioticaresistentie uiterst serieus. Het is niet alleen meer een dreiging voor mensen die ziek zijn en antibiotica nodig hebben om te herstellen, maar een dreiging voor de gehele volksgezondheid. Antibioticaresistentie is moeilijk te bestrijden omdat bacteriën ook als drager aanwezig kunnen zijn. Ongemerkt kan de bacterie zich dan onder gezonde mensen verspreiden, waardoor het dus meer het karakter van een sluipmoordenaar heeft. Dit compliceert de bestrijding van antibioticaresistentie.

Verspreiding van antibioticaresistentie

In welke mate en in welk tempo resistente bacteriën zich onder de algemene bevolking of door een zorginstelling verspreiden, hangt af van hoe gemakkelijk de bacterie van mens op mens wordt overgedragen en iemand vervolgens koloniseert. Zorgvuldige hygiëne kan de overdracht van deze bacteriën van mens op mens beperken of verhinderen. Hoe makkelijk bacteriën door bijvoorbeeld schoonmaken verwijderd worden en kunnen overleven in een zorginstelling, hangt af van de

Door het eten van besmet vlees kan resistentie zich verspreiden

bacterie zelf. Het is dus altijd een samenspel tussen de genomen maatregelen en de eigenschappen van de bacteriën en hoeveel bacteriën er aanwezig zijn. Door de specialisatie van ziekenhuizen worden mensen vaker overgeplaatst van het ene ziekenhuis naar het andere ziekenhuis voor de volgende behandeling. Hierdoor neemt de overdracht van resistente bacteriën tussen ziekenhuizen toe.

De algehele toename van resistentie is aan meer factoren gekoppeld dan alleen het gebruik van antibiotica in de gezondheidszorg. In Aziatische landen komen ESBL- en carbapenemasevormende bacteriën onder de gewone bevolking al veelvuldig voor. Doordat we steeds vaker verre reizen maken worden deze nieuwe resistente bacteriën ook in Nederland geïntroduceerd.

Ook de samenstelling van de bevolking is van invloed op de toename van resistentie. De vraag naar gezondheidszorg en verpleeghuiszorg zal door de vergrijzing toenemen en daarmee ook het voorschrijven van antibiotica. Een toename van de duur en de frequentie waarmee patiënten worden opgenomen en heropgenomen in verschillende zorginstellingen, maakt dat de resistentieproblematiek zich buiten ziekenhuizen kan uitbreiden naar verpleeghuizen en de bevolking in het algemeen.

Een deel van de (multi)resistente micro-organismen worden in verband gebracht met de veehouderij, zoals ESBL-producerende gramnegatieve bacteriën en multiresistente *Salmonella*. Door het veelvuldig behandelen met en preventief inzetten van antibiotica in de veehouderij, dragen veel dieren (multi)resistentie bacteriën in hun darmkanaal. Deze dierpopulaties vormen een reservoir van waaruit overdracht naar de mens van zowel resistente bacteriën als resistentiegenen kan plaatsvinden. Die overdracht kan gaan via diverse routes zoals direct contact met dieren, maar ook via het eten van vlees en groenten, en via het milieu door verspreiding van stof uit dierhouderijen, via meststromen en afvalwaterstromen.

De antibioticaresistente darmbacteriën komen in het milieu terecht door de verspreiding van ontlasting. Dit kan met dierlijke feces gebeuren door bijvoorbeeld het uitrijden van mest en afspoeling van erf of landbouwgronden. Het is op dit moment nog onduidelijk in welke omvang resistentie in de veehouderij bijdraagt aan resistentie in de gezondheidszorg. Bacteriën uit humane feces komen met (gedeeltelijk) gezuiverd of ongezuiverd rioolwater in het milieu terecht. Een deel van het rioolwater is afkomstig van bijvoorbeeld zorginstellingen waar vaak veel resistente bacteriën voorkomen.

Carbapenem-resistentie grootste dreiging voor de volksgezondheid

De grootste dreiging komt op dit moment van carbapenem-resistente bacteriën. Veel carbapenem-resistente bacteriën behoren tot de Enterobacteriën, een groep van veel voorkomende darmbacteriën. Resistentie is vaak het gevolg van de productie van carbapenemases, dit zijn enzymen die carbapenems en een aantal andere antibiotica afbreken. Deze resistentiegenen kunnen zich verspreiden van de ene bacterie naar de andere. Naast de productie van carbapenemases kunnen carbapenem-resistente bacteriën ook andere resistentiemechanismen inzetten tegen carbapenems. Dit betreft meestal genetische veranderingen die ervoor zorgen dat het antibioticum niet goed in de bacterie kan doordringen.

Carbapenems zijn een klasse van reserve-antibiotica met een breed werkingsspectrum en worden ingezet tegen bacteriën die resistent zijn tegen eerste en tweede keus antibiotica. Ze worden gebruikt als laatste redmiddel bij infecties die veroorzaakt worden door bijzonder resistente micro-organismen.

Op dit moment komen carbapenem-resistente bacteriën in Nederland sporadisch voor en beperken de consequenties zich tot kwetsbare patiënten in zorginstellingen. Daarom is het inperken van

verdere verspreiding bij de incidentele (kleine) patiëntengroepen in Nederland nog mogelijk. Het 'Search and control'-beleid in de humane gezondheidszorg is daarvoor essentieel. Het grootste risico voor de volksgezondheid is dat verspreiding van carbapenem-resistente bacteriën ertoe leidt dat steeds meer kwetsbare mensen blootgesteld worden en mensen vaker moeilijk of niet langer te behandelen zijn. Dit kan uiteindelijk leiden tot meer sterfte.

Omdat carbapenem-resistente darmbacteriën zich ook in dieren kunnen vermenigvuldigen, is het belangrijk om ook de veehouderij te betrekken in het beleid voor preventie en bestrijding van

Hygiëne en controle in verpleeghuizen onder de loep

ANDREAS VOSS EN ALPHONS HORREVORTS

Alhoewel de infectiepreventie in Nederland goed georganiseerd is, valt er in de ouderenzorg – volgens de Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ) – nog veel te winnen. Uit een recent IGZ rapport (april 2015) blijkt dat instellingen in ouderenzorg nog steeds onvoldoende actie nemen om de hygiëne en infectiepreventie verder te verbeteren. In minder dan 10 procent van de door de IGZ bezochte instellingen werd bijvoorbeeld bij nieuwe cliënten nagegaan of er risicofactoren waren die op een mogelijke besmetting met MRSA (een resistente *Staphylococcus aureus*) zouden kunnen wijzen. Volgens de inspectie beseffen verpleeghuizen nog onvoldoende hoe belangrijk hygiëne bij het voorkómen van infecties is.
Een recente studie in de regio Nijmegen (REZON, 2014) laat zien dat 1 op de 10 bewoners drager is van een multiresistente ESBL-bacterie in de darmen. Deze Extended-Spectrum Beta-Lactamase (ESBL)-producerende bacteriën doen de werking van een groot aantal antibiotica te niet. Wanneer bij een infectie met een van deze ESBL-producerende bacteriën een willekeurig antibioticum voorgeschreven wordt, is de kans groot dat het niet werkt en bestaat een extra risico op ziekte en zelfs overlijden.
Bewoners van verpleeghuizen krijgen, gezien hun onderliggende ziektes, relatief veel antibiotica. Hierdoor is de kans op selectie en dragerschap van resistente bacteriën verhoogd. Wanneer de hygiëne te wensen overlaat of niet bekend is dat een patiënt drager van een multiresistente bacterie is, kunnen deze bacteriën zich eenvoudig verspreiden door verplaatsing van patiënt binnen een verpleeghuis of zorggroep of overplaatsing naar een ziekenhuis.

Meer controle op dragerschap

Het doorbreken van deze vicieuze cirkel vraagt om een regionale aanpak. Hierbij is samenwerking tussen alle zorginstellingen onmisbaar. Een van de eerste taken is surveillance: het zichtbaar maken welke instelling of welke bewoners en patiënten een verhoogd risico hebben op dragerschap van multiresistente bacteriën. Wanneer dragerschap bekend is, of het vermoeden op dragerschap hoog is, kan door het toepassen van contactisolatie – handhygiëne, het gebruik van handschoenen en beschermende schort, en eenpersoonskamer met eigen toilet, – verdere verspreiding worden voorkómen.
Daarnaast is het van belang het ontstaan van resistente bacteriën zoveel mogelijk te voorkómen. Gezien de relatie tussen antibioticagebruik en het optreden van resistentie moeten er ook in deze zorgsector, analoog wat in de ziekenhuizen verplicht is gesteld, 'antibiotic stewardship teams' (A-teams) komen. Een A-team optimaliseert het gebruik van antibiotica in duur en middelen, en bewaakt onnodig gebruik om zo resistentievorming te voorkómen.

carbapenem-resistentie. Wanneer carbapenem-resistentie van mens naar veehouderij zou overgaan, zal de vermeerdering en verspreiding van carbapenem-resistente bacteriën in Nederland enorm snel gaan.

Omdat carbapenem-resistentie in landen zoals Noord-Afrika, India en Azië, maar ook in Griekenland en Italië veel voorkomt, bestaat de kans dat mensen in het buitenland besmet raken. De kans is het grootst wanneer men in aanraking komt met de gezondheidszorg in het desbetreffende land of in een buitenlands ziekenhuis belandt.

Landelijke surveillance nog niet optimaal

In welke mate carbapenem-resistentie in de toekomst zal toenemen in mens en dier, is op dit moment niet te kwantificeren. Wèl zijn experts het erover eens dat de dreiging zodanig ernstig is, dat een goede voorbereiding essentieel is. De landelijke surveillance van carbapenem-resistentie is op dit moment niet toekomstbestendig. Nationale trends worden in beeld gebracht en bestrijding in de Nederlandse ziekenhuizen is goed geregeld. Maar verspreiding van carbapenem-resistente bacteriën tussen meerdere zorginstellingen kan onopgemerkt blijven. Het is belangrijk dat er in de toekomst één plek is, waar alle landelijke carbapenem-resistentie-data verzameld worden, zodat een actueel overzicht beschikbaar is. Ook moeten epidemiologische gegevens gekoppeld kunnen worden aan deze resistentiedata om inzicht te krijgen in bronnen, risicofactoren, transmissieroutes en ziektelast. De aanpak van carbapenem-resistentie kan niet los worden gezien van andere maatregelen om resistentie te verminderen of onder controle te houden. Verantwoord gebruik van antibiotica en ontwikkeling van nieuwe middelen zijn net zo belangrijk.

> Ook tegen het laatste redmiddel carbapenem begint resistentie te ontstaan

Surveillance van antibiotica-resistentie: waarom willen we alles meten?

SABINE DE GREEFF EN MARIANNE VAN DER SANDE

Om antibioticaresistentie effectief te bestrijden, is het noodzakelijk om systematisch gegevens te verzamelen over waar welke resistente bacteriën voorkomen en bij welke bevolkingsgroepen: de surveillance. De surveillance van antibioticaresistentie geeft inzicht in de grootte van het probleem en maakt trends in opkomst en verspreiding van resistente bacteriën zichtbaar, zowel lokaal, nationaal en internationaal. Het RIVM gebruikt deze informatie bijvoorbeeld om uitbraken van infectieziekten te signaleren. De informatie wordt ook gebruikt bij richtlijnontwikkeling en beleidsontwikkeling. Verder geeft de surveillance de mogelijkheid om bestrijdingsmaatregelen (interventies) te evalueren en voor het starten van verdiepend wetenschappelijk onderzoek. Voor dit alles zijn goede vergelijkbare historische achtergrondgegevens essentieel.

Landelijke registratie

Voor het verzamelen van gegevens over antibioticaresistentie is in Nederland een centrale rol weggelegd voor het Infectieziekten Surveillance Informatie Systeem – Antibiotica Resistentie (ISIS-AR), waarin het Centrum Infectieziektebestrijding van het RIVM en de Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie en de medisch-microbiologische laboratoria actief samenwerken. ISIS-AR verzamelt uitkomsten van antibioticagevoeligheidsbepalingen van de laboratoria.

Bij de start in 2008 deden acht Nederlandse laboratoria mee aan de surveillance. Het streven is

dat in 2016 alle ziekenhuizen zijn aangesloten bij ISIS-AR zodat ze inzicht krijgen in lokale resistentiecijfers en de mogelijkheid hebben deze cijfers te spiegelen aan landelijk gemiddelden. ISIS-AR data dragen bij aan inzichten in de epidemiologie van antibioticaresistentie en worden regelmatig gebruikt bij richtlijnontwikkeling.

Standaardisatie van gegevens voor betrouwbare surveillance

De waarde van surveillancesystemen, in het bijzonder van systemen die gebaseerd zijn op routine laboratoriumtesten, hangt voor een belangrijk deel af van kwaliteitscontrole van de verzamelde gegevens en de vergelijkbaarheid van de toegepaste methoden. Standaardisatie van de verzamelde gegevens en van de laboratorium methoden is daarom essentieel voor een betrouwbare surveillance. De deelnemende medisch-microbiologische laboratoria sturen maandelijks een, qua structuur vergelijkbaar, bestand met gegevens uit hun laboratorium-informatiesysteem. Voordat de aangeleverde gegevens in de ISIS-AR-database worden opgenomen, controleert het RIVM de gegevens. Technische tekortkomingen in de gegevensset, zoals missende bacterie-antibioticum combinaties, en uitzonderlijke uitslagen, zoals uitzonderlijke resistenties, worden gesignaleerd. Ook wordt gecontroleerd op afwijkende proporties resistentie ten opzichte van landelijke gegevens of ten opzichte van historische gegevens voor het betreffende laboratorium. De laboratoria ontvangen maandelijks een terugkoppeling van de resultaten. Op basis van deze terugkoppeling worden zo nodig de gegevens gecorrigeerd of aangepast.

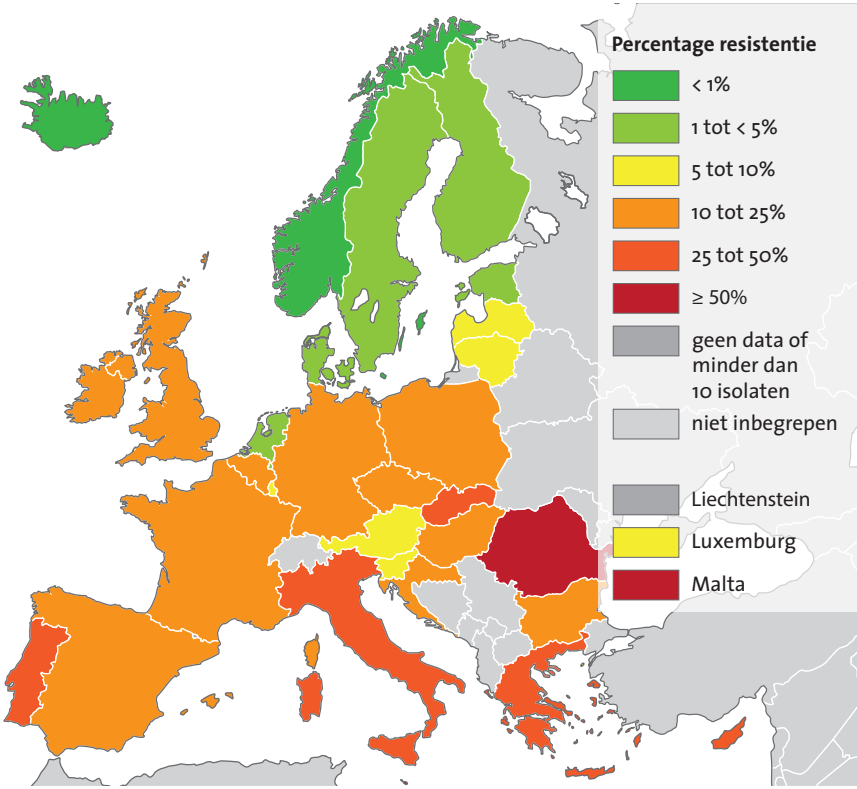
Elk laboratorium codeert de gegevens op een eigen manier. Om de gegevens te kunnen vergelijken, doorlopen de databestanden een flink aantal vertaal- en standaardisatiestappen voordat ze gebruikt worden voor het signaleren van trends. Alle gegevensaanleveringen worden vertaald naar uniforme codes voor o.a. micro-organismen, antibiotica, en materialen.

ISIS-AR verzamelt alle opeenvolgende bacteriële kweken en bijbehorende antibioticagevoeligheidsbepalingen van een patiënt. Omdat artsen bij patiënten met een resistente bacterie vaker kweken, bijvoorbeeld omdat de therapie niet werkt of omdat het patiënten zijn die frequent zorg en diagnostiek nodig hebben, leidt het analyseren van alle positieve bloedkweken doorgaans tot overschatting van het totale percentage resistente bacteriën. Daarom is er voor de ISIS-AR-database een aantal rekenmethoden ontwikkeld om de gegevens te bekijken per bacteriestam, per test (screening of klinisch), per instelling, per jaar, per materiaal (bijvoorbeeld bloed) of afdeling (bijvoorbeeld Intensive Care Unit).

ISIS-AR kan zo een goed beeld leveren van de resistentieontwikkeling van bij patiënten geïsoleerde bacteriën en kan daarmee landelijke trends in kaart brengen. De gegevens van ISIS-AR vormen een belangrijke bron voor het jaarlijkse resistentieoverzicht Nethmap. Dit jaarlijkse rapport van het Centrum Infectieziektebestrijding en de Stichting Werkgroep Antibiotica Beleid (SWAB) geeft trends in het antibioticumgebruik en resistentie van belangrijke ziekteverwekkers. Op basis van deze gepubliceerde gegevens kunnen maatregelen genomen worden om antibioticaresistentie te voorkomen en kunnen richtlijnen ontwikkeld worden die artsen helpen het juiste antibioticum voor te schrijven.

Europees netwerk en daarbuiten

Ook op Europees niveau vindt surveillance van antibioticaresistentie plaats. ISIS-AR levert daarvoor jaarlijks gegevens aan het Europese surveillancenetwerk voor antibioticaresistentie EARS-Net (European Antimicrobial Resistance Surveillance Network). EARS-Net is het surveillancenetwerk



Het percentage methicillineresistente Staphylococcus aureus (MRSA) bacterieisolaten in deelnemende EARS-Net landen in 2013.

van de European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) dat inzicht geeft in de verspreiding van antibioticaresistentie in Europa. EARS-Net verzamelt gegevens over de antibioticagevoeligheid van zeven typen bacteriën op basis van gegevens uit de nationale surveillancesystemen van de EU-lidstaten, IJsland en Noorwegen.

Daarnaast werkt het RIVM/CIb aan de ontwikkeling van een netwerk van nationale surveillancesystemen voor antibioticaresistentie, in alle landen in de Europese regio die geen deel uitmaken van de Europese Unie en dus niet opgenomen zijn in EARS-Net. Dit doet het RIVM samen met de WHO en ESCMID (European Society of Clinical Microboiology and Infectious Diseases) in het CAESAR-project (Central Asian and European Surveillance of Antimicrobial Resistance).

Surveillance en bestrijding

Het verzamelen van bovenstaande gegevens helpt bij de bestrijding van antibioticaresistentie. Deze bestrijding is gebaseerd op drie principes:

1. voorkomen van het ontstaan van resistentie (preventie, goede hygiëne, goed gebruik antibiotica)
2. tijdige en betrouwbare detectie van resistente bacteriën (surveillance, zoals in ISIS-AR)
3. het voorkómen van verspreiding van (resistente) bacteriën (behandeling, interventies)

Om verspreiding van resistente bacteriën te voorkomen is inzicht nodig in de achtergrond van een patiënt (zoals leeftijd, onderliggend lijden, beroep, zorggeschiedenis, reisgeschiedenis, potentiële bronnen van blootstelling), welke antibiotica zijn toegediend, wat het klinisch beloop of ernst van een infectie is en de karakteristieken van de bacterie. Het liefst geïntegreerd in een systeem. Dan kan de omvang van de problematiek beter en sneller in kaart gebracht worden, worden transmissieroutes en bronnen eerder zichtbaar, en kan de communicatie en bestrijding beter verlopen.

Ook gezonde populatie testen op resistentie

Om risico's op verspreiding en risico's voor de volksgezondheid te begrijpen en te bestrijden is eveneens inzicht in het voorkomen van resistente bacteriën in gezonde populaties noodzakelijk. Dit vergt aanvullende surveillancemethoden omdat bij gezonde mensen niet op routinebasis de benodigde data verzameld worden. Door regelmatig gestandaardiseerde bevolkingsstudies uit te voeren, waarbij bij gezonde mensen gekeken wordt of zij resistente bacteriën bij zich dragen, wordt bekend waar, wanneer en bij wie er een antibioticaresistente bacterie aanwezig is, en welke risicofactoren bijdragen aan dit dragerschap (bijvoorbeeld antibioticagebruik, reisgedrag, blootstelling aan dieren). Voor nog gerichtere bestrijding zijn

De uitbraak van de multiresistente bacterie *Klebsiella pneumoniae* bij het Rotterdamse Maasstad Ziekenhuis in 2011 maakte pijnlijk duidelijk dat het strikt volgen van infectiepreventiemaatregelen en een landelijk dekkend en uptodate surveillancesysteem uitermate belangrijk is in de bestrijding van bijzonder multiresistente bacteriën. Het duurde naar schatting twee jaar voordat de buitenwereld hoorde over de uitbraak. Volgens het rapport van de Inspectie voor de Gezondheidszorg van januari 2012 waren er sinds 2009 en mogelijk al eerder problemen met de resistente Oxacillinase-48-producerende *Klebsiella* in het Maasstad Ziekenhuis. Deze bacterie is resistent tegen carbapenem, het laatste middel dat kan worden ingezet tegen ESBL-producerende bacteriën.

er plannen om ook informatie uit gerelateerde surveillancesystemen zoals voor voedsel, dieren en milieu gezamenlijk met de humane data te analyseren.

In juni 2015 heeft de minister van VWS een aantal doelstellingen geformuleerd om het dreigende resistentieprobleem de komende jaren beter aan te kunnen pakken. Een van de doelstellingen betreft het uitvoeren van een haalbaarheidsstudie naar een landelijk interactief surveillancesysteem voor antibioticaresistentie waarin microbiologische, farmacologische, klinische en epidemiologische gegevens gecombineerd worden. Het idee is dat door de beschikbaarheid van deze gecombineerde informatie, patiënten niet alleen goed behandeld kunnen worden, maar dat ook de verspreiding binnen zorginstellingen én verspreiding tussen huisartsenpraktijken, zorginstellingen, verpleeghuizen en hoog specialistische zorg zichtbaar gemaakt en gestopt kan worden.

Resistentie in en rond de veehouderij

ENGELINE VAN DUIJKEREN EN KITTY MAASSEN

De antibiotica die bij dieren in de intensieve veehouderij worden gebruikt zijn ongeveer dezelfde als die wij gebruiken. Ook hier ontstaat door het gebruik van deze antibiotica resistentie bij bacteriën. Om resistentievorming te verminderen, wil de overheid dat veehouders minder antibiotica gaan gebruiken. In 2015 moet het gebruik 70 procent minder zijn dan in 2009. Ten opzichte van 2009 is de verkoop van antibiotica voor veterinair gebruik in 2014 al met 58 procent gedaald.
Binnen de veehouderij komen verschillende soorten resistente bacteriën voor, zoals ESBL-producerende *E. coli* en resistente *Salmonella*-bacteriën. Door direct contact, via het besmette milieu of door het eten van besmette producten, zoals vlees en groenten, kunnen deze resistente bacteriën worden overgedragen van dier op mens.

Veehouders, medewerkers en familieleden op veehouderijbedrijven lopen via direct contact met de dieren het meeste risico. Ook dierenartsen, slachthuismedewerkers en andere mensen die beroepsmatig contact hebben met de dieren hebben een verhoogd risico op dragerschap van resistente bacteriën, zoals vee-gerelateerde MRSA. Bij gezonde mensen leidt dit dragerschap meestal niet tot ziekte. Om verspreiding van vee-gerelateerde MRSA in ziekenhuizen te voorkomen, worden mensen die intensief contact hebben met varkens, vleeskalveren en vleeskuikens en ook hun familieleden, bij ziekenhuisopname onderzocht op MRSA en in isolatie verpleegd totdat MRSA-dragerschap is uitgesloten. Ook voor ESBL-producerende bacteriën is een verhoogd risico op dragerschap gevonden voor varkenshouders van besmette bedrijven, vleeskuikenhouders en hun familieleden.

Via het uitrijden van mest, het schoonmaken van stallen en uitstoot via de lucht komen resistente bacteriën in de omgeving terecht. Zo zijn in oppervlaktewater, in de lucht en in de grond rondom boerderijen resistente bacteriën aangetroffen. Over het algemeen gaat het slechts om lage aantallen. In hoeverre omwonenden van veehouderijen hieraan worden blootgesteld en of dit ook volksgezondheidsrisico's met zich meebrengt, is nog onbekend. Daarom wordt dit voor MRSA en ESBL-producerende bacteriën verder onderzocht in het project Veehouderij en Gezondheid Omwonenden door het RIVM in samenwerking met het onderzoeksinstituut IRAS, Wageningen UR en onderzoeksinstituut van de gezondheidszorg NIVEL. De risico's met betrekking tot het eten van besmet voedsel verschillen sterk per soort resistente bacterie. De aanwezigheid van resistente bacteriën op voedsel betekent niet direct dat dit ook tot een verhoogd risico op dragerschap of ziekte bij mensen leidt. Zo wordt voor vee-gerelateerde MRSA het eten van besmet voedsel als een verwaarloosbaar risico gezien. Voor andere soorten resistente bacteriën, zoals bijvoorbeeld voor ESBL-producerende bacteriën, is dit nog onduidelijk. Het RIVM onderzoekt op dit moment of mensen die vlees eten een grotere kans hebben op dragerschap van ESBL-producerende bacteriën dan vegetariërs.

En het milieu? Resistentie in water, bodem en lucht

ANA MARIA DE RODA HUSMAN, HETTY BLAAK, MARK VAN PASSEL

In het milieu komen, net als bij mensen en dieren, veel bacteriën voor, dus ook resistente. Niet elke resistente bacterie die voorkomt in het milieu, vormt een bedreiging voor de mens. Het kan gaan om een van nature voorkomende niet-schadelijke resistente bacterie. Alleen als mensen in aanraking komen met de resistente bacteriën in het milieu, raakt dit onze gezondheid.

Oppervlaktewater

In Nederlands oppervlaktewater komen overal poepbacteriën voor die resistent zijn tegen één of meerdere antibiotica. Dit zijn bijvoorbeeld ESBL-producerende *Escherichia coli (E.coli)* en ampicilline-resistente *Enterococcus faecium* die grote problemen geven in de kliniek. Omdat oppervlaktewater gebruikt wordt voor besproeiing van onze gewassen, voor zwemmen en watersport, en voor de productie van drinkwater komen mensen hiermee in aanraking.
In het water voor besproeiing van onze gewassen worden vaak resistente bacteriën (onder andere ESBL-producerende bacteriën) gevonden. Zo kunnen door het eten van besproeide gewassen resistente bacteriën uit oppervlaktewater bij de mens komen. Ook zijn op rauw te consumeren groenten resistente bacteriën gevonden uit de bodem waarop de gewassen worden gekweekt.
In Nederlands recreatiewater zijn ESBL-producerende *E.coli* gevonden waardoor blootstelling aan resistente bacteriën door zwemmen en watersporten aannemelijk is. Het oppervlaktewater waar drinkwater van wordt gemaakt, wordt grondig gezuiverd van bacteriën voor consumptie. Grondwater dat hiervoor wordt gebruikt is vaak al vrij van bacteriën en wordt streng gecontroleerd. Wat we niet weten is of resistentiegenen in Nederlands drinkwater aanwezig zijn en zo ja of dit een bedreiging vormt voor onze gezondheid.

Mest en afvalwater

Resistente bacteriën in het milieu zijn afkomstig uit mest en afvalwater. Die resistente bacteriën komen op het land door bemesting. Mest van varkens, rundvee, en vooral pluimvee bevatten veel ESBL-producerende *E.coli*. Mest kan ook afkomstig zijn van wilde dieren en weidedieren.
Resistente bacteriën van mensen worden gevonden in afvalwater. Ook als het afvalwater gezuiverd is bevat het nog resistente bacteriën. Als het hard regent, komen resistente bacteriën direct en zonder zuivering in ons oppervlaktewater terecht.

Resistentie in ons milieu en onze gezondheid

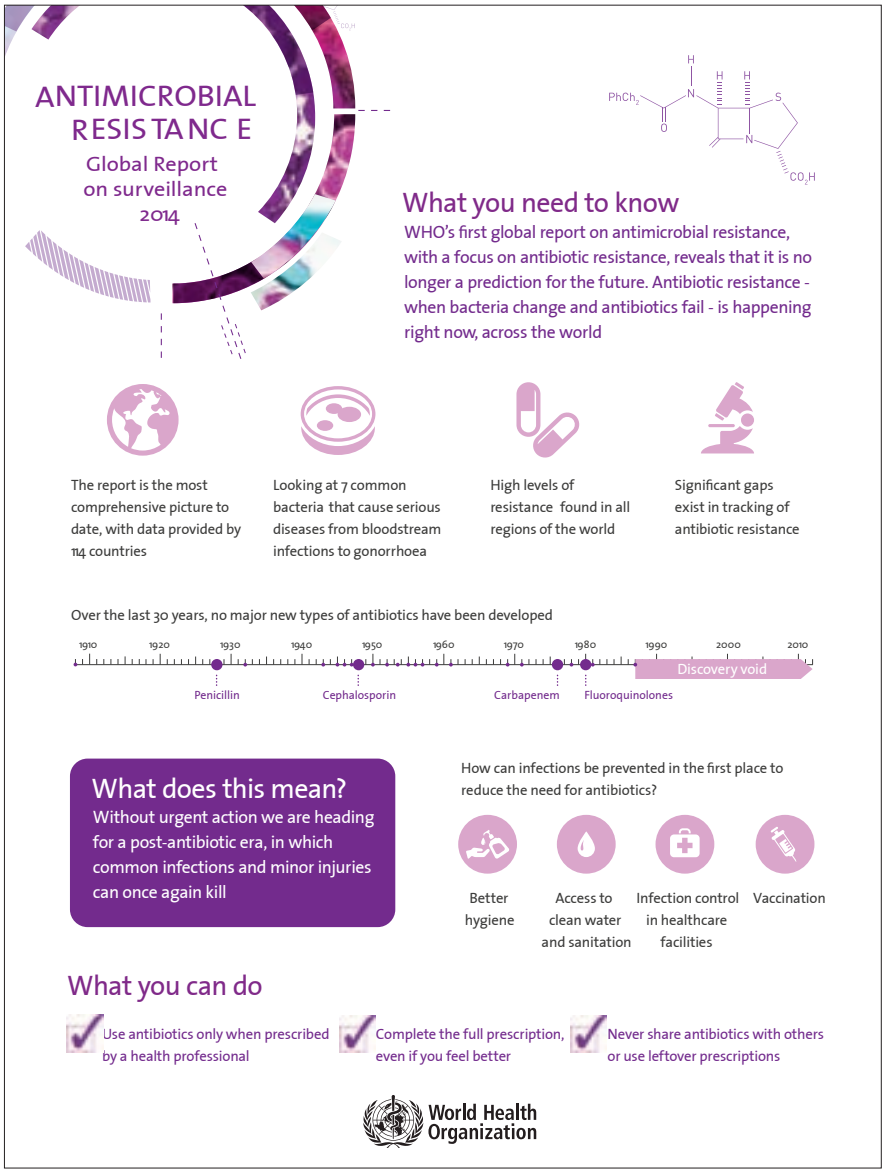
Dat het milieu een rol speelt bij het ontstaan, de verspreiding en de blootstelling van mensen aan antibioticaresistentie, dat is zeker. In welke mate de verschillende bronnen en blootstelling aan resistentie in ons milieu bijdragen aan de resistentieproblematiek bij mensen is nog onduidelijk. Meer kwantitatieve studies zijn dan ook dringend nodig om daar zicht op te krijgen.

Het belang van internationale surveillance van antibiotica-resistentie en antibiotica-gebruik

NIENKE VAN DE SANDE-BRUINSMA

Wereldwijd neemt het besef toe dat antibioticaresistentie een van de grote bedreigingen van de volksgezondheid van onze tijd is. Om de verdere verspreiding van resistentie zoveel mogelijk in te perken onderneemt de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) verschillende activiteiten. Een belangrijke pijler daarbij is de surveillance van antibioticaresistentie. Door landelijke en ook internationale surveillance van antibioticaresistentie is het mogelijk de omvang van het probleem vast te stellen. Dit is een belangrijke eerste stap in het opstellen van een effectief plan tegen antibioticaresistentie, zoals ook beschreven in de paragraaf 'Wereldwijd actieplan ter bestrijding van antibioticaresistentie'. Ook helpt surveillance bij het bepalen van de effectiviteit van interventies en beheers- en beleidsmaatregelen.

Het WHO-rapport 'Antimicrobial Resistance: Global Report on Surveillance' van april 2014 geeft een zo nauwkeurig mogelijk beeld van de omvang van antibioticaresistentie en de huidige mate van toezicht daarop wereldwijd. Zo bleek onder meer dat er vanuit alle WHO-regio's hoge resistentiepercentages worden gerapporteerd en dat er in veel landen surveillancesystemen ontbreken waardoor beperkte informatie over resistente ziekteverwekkers beschikbaar is. In april 2015 verscheen een volgend WHO rapport 'Worldwide country situation analysis: response to antimicrobial resistance' met een overzicht van de bevindingen van een wereldwijde survey om de mate van implementatie van effectief beleid in de strijd tegen antibioticaresistentie in kaart te brengen. Deze survey geeft aan dat essentiële bouwstenen voor bestrijding van antibioticaresistentie zoals laboratoriumcapaciteit, toegang tot antibiotica en effectieve infectiepreventie en controleprogramma's vaak ontbreken in de deelnemende



Infographic uit het WHO rapport over antibioticaresistentie.

landen. Uit de survey blijkt eveneens dat bij het merendeel van de landen een nationaal actieplan ontbreekt, wat een belangrijk instrument is voor een optimale aanpak van het resistentieprobleem.

De Europese regio van de WHO

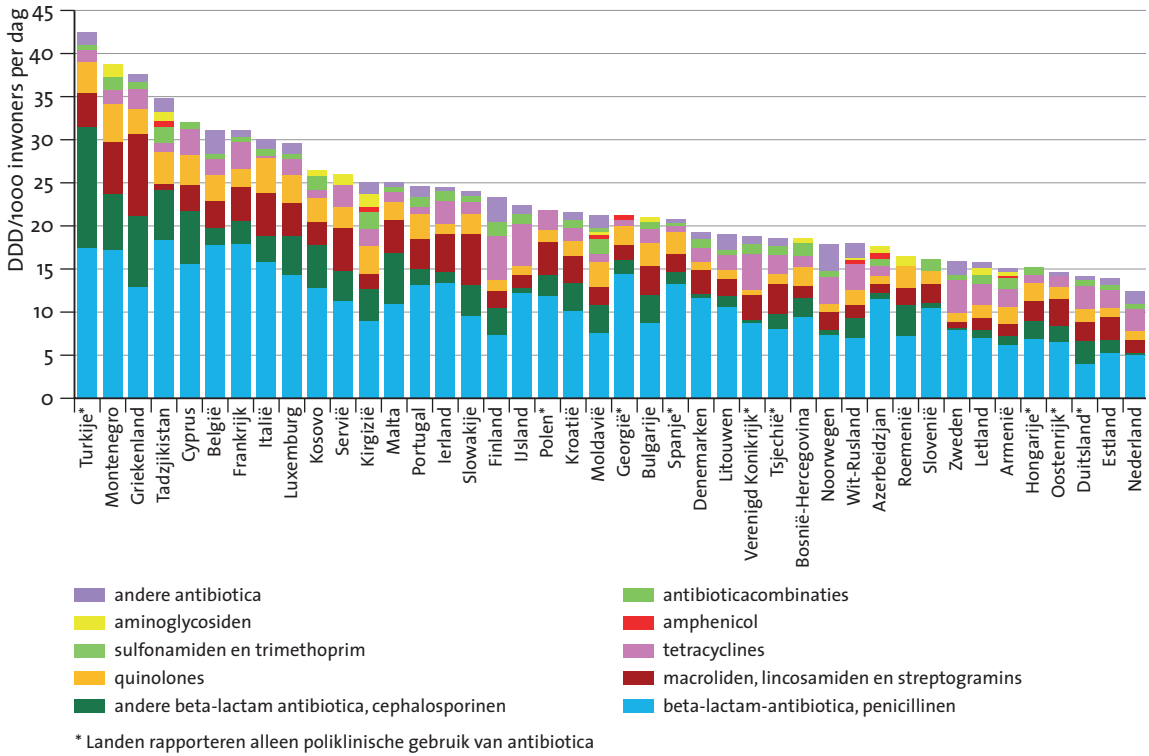
Nederland staat weliswaar bekend om haar beperkte gebruik van antibiotica en een algeheel laag niveau van antibioticaresistentie, maar resistente bacteriën kennen geen grenzen en verspreiden zich wereldwijd. In de Europese Unie bestaan reeds grote verschillen in het gebruik van antibiotica. De Europese regio zoals gedefinieerd door de WHO reikt verder dan alleen de Europese Unie, en heeft betrekking op 53 lidstaten, waaronder de Balkan, de Kaukasus en Centraal-Azië. Binnen deze regio bestaan grote verschillen op het gebied van infrastructuur, gezondheidszorg, voorlichting en activiteiten tegen antibioticaresistentie. Uit een wereldwijde WHO-survey bleek dat in twee van de drie landen in het oostelijke deel van de Europese regio van de WHO, antibiotica zonder recept van een arts konden worden verkregen. Meer dan de helft van alle geneesmiddelen – waaronder antibiotica – worden ondoelmatig voorgeschreven, verstrekt of ingenomen. Uit een WHO-studie naar het antibioticagebruik in Oost-Europa en Centraal-Azië gepubliceerd in The Lancet Infectious Disease (2014) en de gegevens van het European Surveillance on Antimicrobial Consumption Network (ESAC-Net), blijkt dat er bijna een viervoudig verschil bestaat tussen de laagste en de hoogste antibioticagebruikers onder de landen in de Europese WHO-regio. Zowel onder de EU-landen als onder de niet-EU-landen bevinden zich laag- en grootverbruikers (zie ook de figuur op pg. 37). Laag antibioticagebruik is niet per definitie positief, dit kan ook onderbenutting betekenen, als gevolg van de beperkte toegang tot geneesmiddelen voor grote delen van de bevolking. De studie biedt een basis voor het nemen van maatregelen om antibioticaresistentie aan te pakken in de deelnemende landen. Zo heeft de Turkse regering al stappen ondernomen om het hoge antibioticagebruik te verminderen.

De wereld verdeeld in regio's volgens de Wereldgezondheidsorganisatie WHO.

Centraal-Aziatische en Oost-Europese surveillance

Surveillance – het opsporen en trends signaleren – van antibioticaresistentie wordt uitgevoerd door alle landen van de Europese Unie (EU), alsmede IJsland, Liechtenstein en Noorwegen, via het Europese Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net), gecoördineerd door het Europees Centrum voor ziektepreventie en -bestrijding (ECDC). De surveillance van en informatie over resistente bacteriën in de niet-EU-lidstaten van de Europese WHO-regio is nog niet centraal geregeld en onvolledig. Een nationaal surveillancesysteem en de benodigde laboratoriumcapaciteit om routinematige gevoeligheidstesten uit te voeren, zijn daarvoor van essentieel belang. In Centraal-Azië en in Oost-Europese landen ontbreekt het daar vaak aan. Er is vaak sprake van beperkte middelen om de noodzakelijke laboratoriumcapaciteit op te bouwen, beperkte toegang tot reagentia, onvoldoende geschoold laboratoriumpersoneel, gebrek aan moderne richtlijnen en kwaliteitscontroles, beperkt gebruik van adequate methodes voor monsterafname en medisch-micro-

Totale antibioticagebruik (in gemiddelde dosis per dag, DDD) in 12 Europese landen en Kosovo (volgens UN Security Council resolution 1244, 1999), vergeleken met 29 ESAC-Net landen (2011).



Medewerkers van nationale referentielaboratoria van niet-EU-lidstaten krijgen training in het standaardiseren en interpreteren van antibioticagevoeligheidstesten op het Deense Statens Serum Institute in Kopenhagen, als onderdeel van de Multicountry Antimicrobial Resistance workshop in februari 2015.

biologische diagnostiek in ziekenhuizen, en tot slot onvoldoende informatiemanagement en infrastructuur voor de centrale verzameling van gegevens op nationaal niveau.

Om al deze uitdagingen aan te pakken heeft de WHO/Europa samen met de Europese Organisatie voor Klinische Microbiologie en Infectieziekten (ESCMID) en het Nederlandse Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), in 2012 het Centraal-Aziatische en Oost-Europese Surveillance van antibioticaresistentie (CAESAR) netwerk opgericht. CAESAR helpt landen bij het opzetten of versterken van hun nationale surveillancenetwerken om zo bij te dragen aan internationale surveillance van antibioticaresistentie. WHO/Europa werkt hiervoor met een groep deskundigen om de lidstaten te voorzien van technische begeleiding voor de ontwikkeling van een nationaal

systeem van toezicht op antibioticaresistentie. Er wordt bijvoorbeeld advies en training gegeven over standaardisatie van antibioticagevoeligheidstesten (AST) en het verzamelen van gestandaardiseerde AST-gegevens voor nationale surveillance. Het eerste CAESAR-jaarverslag, gepubliceerd in augustus 2015, geeft een voorlopig maar verontrustend beeld. De gerapporteerde resistentiegevallen bevestigen de noodzaak om in actie te komen en het belang van goede klinische praktijken om verdere verspreiding te beperken. Deze surveillancegegevens helpen om de bewustwording onder beleidsmakers en het publiek te verhogen en zijn daarom belangrijk in de strijd tegen antibioticaresistentie.

Wat is de rol van de veehouderij in resistentie?

Niet alles is wat het lijkt: wie besmet wie met resistente bacteriën?

MARC BONTEN

Elke 5 tot 10 jaar worden we geconfronteerd met een nieuwe variant van antibioticumresistentie, die de gemoederen bovengemiddeld bezighoudt. Voor drie van deze varianten gelden interessante overeenkomsten: de ontdekking creëerde grote ongerustheid, de beschuldigende vinger ging nadrukkelijk naar de veehouderij en toen het stof was neergedaald bleek alles net even iets anders dan verondersteld. De hoofdrolspelers in dit drieluik zijn vancomycineresistente enterokokken (VRE), methicillineresistente *Staphylococcus aureus* (MRSA), en de extended-spectrum beta-lactamase producerende gramnegatieve darmbacteriën (ESBL).

Het mysterie van de vancomycine-resistente enterokok (VRE)

Lange tijd leden de enterokokken een meewarig bestaan: het waren onschuldige darmbewoners en een van hen, *Enterococcus faecalis*, veroorzaakte zo nu en dan een ontsteking van de hartkleppen (endocarditis). Andere infecties traden alleen maar op bij patiënten met ernstig onderliggend lijden. Enterokokken hebben een natuurlijke resistentie tegen de meeste antibiotica, met uitzondering van amoxicilline en vancomycine.

Vanaf het begin van de jaren negentig van de vorige eeuw nam het aantal enterokokkeninfecties toe en werden stammen beschreven die resistent waren voor zowel amoxicilline als vancomycine. Hiermee leek voor het eerst het post-antibiotische tijdperk bereikt. Tot overmaat van ramp bleek de vancomycine-resistentie op een plasmide te liggen, waardoor snelle overdracht kon plaatsvinden, niet alleen naar andere enterokokken maar ook naar

andere bacteriesoorten. Zo werd de mogelijkheid van een vancomycine-resistente MRSA ineens reëel, en dat zou wereldwijd grote problemen veroorzaken in de behandeling van ziekenhuisinfecties.

De VRE-epidemie manifesteerde zich als eerste in Amerikaanse ziekenhuizen tussen 1990 en 2000. In die periode waren er nog nauwelijks VRE-infecties of VRE-uitbraken in Europese ziekenhuizen. Echter, uit epidemiologisch onderzoek bleek dat 5 tot 10 procent van gezonde Europeanen drager was van VRE in hun darm en dat gold ook voor een groot deel van de Europese veestapel. Dat laatste werd toegeschreven aan het massale gebruik van het antibioticum avoparcine als groeibevorderaar bij landbouwhuisdieren. Dat middel, bijna identiek aan vancomycine, was nooit gebruikt in de VS, en daar werd dan ook geen VRE aangetroffen bij gezonde mensen of bij dieren.

Hoe kon het dan dat VRE op grote schaal problemen veroorzaakte in Amerikaanse ziekenhuizen, maar niet in Europa waar avoparcine zo gretig gebruikt was? Avoparcine werd in 1997 verboden en het VRE-dragerschap bij mens en dier in Europa verminderde, zoals verwacht. Echter, toen het dragerschap lager was dan ooit, ontstonden VRE-problemen in Europese ziekenhuizen, precies zoals ruim tien jaar eerder in Amerika.

Deze moleculair epidemiologische sudoku heeft de volgende oplossing: in de jaren tachtig in de VS en rond de eeuwwisseling in Europa is de amoxicilline-resistente *Enterococcus faecium* (ARE) in ziekenhuizen geïntroduceerd. Dit gebeurde ongemerkt omdat infecties veroorzaakt door deze bacterie niet de aandacht trokken. Er was immers nog vancomycine voor behandeling. De ARE-bacteriën vormen een speciale familie binnen de soort *E. faecium*, en hebben gedurende de jaren allerlei genetisch materiaal verzameld waardoor ze zeer succesvol zijn geworden in het overleven in ziekenhuizen. Ze besmetten de patiënten en alle oppervlakken, overleven daar lang en bereiken zo weer nieuwe patiënten, die steeds vatbaarder voor infecties geworden zijn. Het ziekenhuis wordt 'bekleed' met een onzichtbaar tapijt van ARE-bacteriën, zowel op patiënten als op oppervlaktes. Op het moment dat een plasmide met een vancomycine-resistentie gen door een ARE-bacterie wordt opgenomen ontstaat een VRE, en die zal zich dan, net als ARE, snel kunnen verspreiden in het ziekenhuis. Uiteindelijk veroorzaken ook deze bacteriën infecties en wordt het VRE-probleem ontdekt. In Nederlandse ziekenhuizen heeft de ARE-bacterie zich tussen 2000 en 2010 genesteld, en sinds 2010 zien we steeds vaker uitbraken van VRE.

Waar komt het probleem nu vandaan? De ARE-bacterie is niet afkomstig van dieren maar heeft zichzelf sterk gemaakt, daarbij geholpen door de mens die een uitstekende omgeving heeft gecreëerd waarin deze bacterie zich kan onderscheiden

van anderen: het ziekenhuis. Het gebruik van avoparcine bij landbouwhuisdieren heeft mogelijk wel gezorgd voor vermeerdering van plasmiden met vancomycine-resistentiegenen. Er is dus op zijn minst een gedeelde verantwoordelijkheid van de humane en veterinaire gezondheidszorg voor de huidige VRE epidemie.

De varkens MRSA, een koekje van eigen deeg

De eerste methicilline-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) werd in 1961 beschreven en in de jaren tachtig van de vorige eeuw werd MRSA een mondiaal probleem. De mens is de natuurlijke gastheer van de bacterie *S. aureus*. Verspreiding gaat van mens naar mens en een aantal MRSA stammen heeft zich mondiaal verspreid. MRSA veroorzaakt vooral infecties in ziekenhuizen en door de aanwezigheid van het *mec*A-gen is de belangrijkste groep van antibiotica, de beta-lactam antibiotica, niet meer werkzaam. In bijna alle westerse landen nam het aandeel van MRSA onder de ziekenhuis-verworven *S. aureus* infecties sterk toe. Nederland wist door een landelijk beleid van opsporing en isolatie (foutief ook wel *search and destroy* genoemd) MRSA buiten de landsgrens te houden.

Die bewonderenswaardige positie kwam in gevaar toen in het begin van deze eeuw bleek dat Nederlandse varkens gekoloniseerd waren met MRSA, en dat leek ook te gelden voor de varkenshouders. Vanuit het dierlijke MRSA-reservoir, dat vast en zeker ontstaan was mede door massaal antibioticagebruik in de veehouderij, zou deze multiresistente bacterie steeds vaker in de Nederlandse ziekenhuizen geïntroduceerd worden en vroeg of laat zou het succesvolle infectiepreventiebeleid falen. De MRSA-familie die was aangetroffen bij varkens, ST398, was duidelijk te onderscheiden van de bekende MRSA-stammen die normaal in onze ziekenhuizen circuleerden, en ook de gevoelige ST398-variant was niet bekend als veroorzaker van infecties bij mensen.

Wat zou deze dier-geassocieerde MRSA tot een serieuze bedreiging van de volksgezondheid maken? Wanneer er verspreiding zou plaatsvinden van dier naar mens tijdens mens-dier contact, gevolgd door verspreiding van mens naar mens, hetzij in ziekenhuizen, hetzij buiten de ziekenhuizen. Of als deze bacterie, vergeleken met andere *S. aureus* soorten, meer en ernstigere infecties zou veroorzaken, waarvoor geen behandelopties meer zouden zijn.

Nederlands onderzoek heeft inmiddels duidelijk gemaakt dat de kans op besmetting groot is bij direct contact met besmette dieren. Echter, die besmetting duurt bij de mens niet lang. Blijkbaar beklijft deze bacterie niet goed, want dragerschap duurt bij de meeste personen minder dan een dag en in die periode zal weinig verspreiding naar andere mensen optreden. Wanneer toch iemand met deze MRSA-stam in het ziekenhuis komt, blijkt de dier-geassocieerde MRSA zich daar veel minder goed te verspreiden dan andere MRSA-soorten. Het aantal infecties is gering, het beloop is zeker niet ernstiger dan bij andere *S. aureus* soorten, en er zijn, ondanks resistentie voor beta-lactam-antibiotica, nog voldoende andere middelen beschikbaar.

Op basis van genetisch onderzoek lijkt het erop alsof een humane *S. aureus* stam ooit is overgestapt naar het dierlijke reservoir. Dit is gepaard gegaan met het verlies van een aantal genetische eigenschappen om bij de mens te overleven. Vervolgens is de bacterie resistent geworden. De afwezigheid van een aantal essentiële genen om mensen te koloniseren lijkt een succesvolle terugkomst naar de mens in de weg te staan. De vraag is wel hoe lang dat zo blijft…

De kippen-ESBL, flinterdun bewijs van overdracht naar de mens

Wereldwijd neemt het aantal infecties veroorzaakt door bacteriën die ESBL produceren toe. Dat begon

Veel pluimvee is besmet met ESBL-producerende bacteriën, maar het is nog onduidelijk of dit gevaarlijk is voor de volksgezondheid.

in het begin van deze eeuw, en niemand weet waarom. Inmiddels zijn er meer dan 700 verschillende ESBL-genen ontdekt, en dat aantal neemt nog steeds toe. In Nederland worden ESBL-bacteriën aangetroffen in het ziekenhuis, maar ook in de darm van mensen zonder infecties. Hoe kan dat? Een voor de hand liggende verklaring is dat deze bacteriën via vleesconsumptie verspreid worden. Immers, enkele jaren geleden werd duidelijk dat niet alleen een groot gedeelte van het Nederlandse pluimvee, maar ook bijna alle kipfilets in onze supermarkten besmet zijn met deze bacteriën. Vergelijking op basis van resistentiegenen, virulentiegenen, plasmiden en bacterietypen suggereerde dat het dezelfde stammen betrof bij dier, op het vlees en in de mens bij infectie. Het land was in rep en roer en de veehouderij werd tot actie gemaand. Het antibioticagebruik bij dieren is inmiddels met ruim 58 procent gedaald en nog met meer voor de meest schadelijke antibiotica.

Maar hoe zeker zijn we nu dat die bacteriën ons via het vlees bereikt hebben? Het bewijs is flinterdun. Een van de twee studies die de route van dier naar mens suggereerde heeft een vervolg gekregen. De stammen van mens en dier die het meest op elkaar leken (en dus het sterkste bewijs voor de hypothese aandroegen) werden op de meest gedetailleerde wijze met elkaar vergeleken. Op basis van het hele genoom van de bacteriën was duidelijk dat de stammen toch niet met elkaar verwant waren. Er kon dus geen sprake zijn geweest van directe overdracht van dier naar mens via het vlees. Wat ook duidelijk werd was dat een bepaald plasmide waarop de ESBL-resistentiegenen aanwezig waren zeer prominent en uiterst geconserveerd aanwezig was bij ESBL-bacteriën uit mens en dier.

Echter, los van het feit dat veel vlees in Nederlandse supermarkten helemaal niet uit Nederland afkomstig is, laten studies in Niger en Frans Guyana (en in veel andere landen) vergelijkbare toenames in ESBL zien zonder een duidelijk reservoir bij landbouwhuisdieren. ESBL-genen bevinden zich overal in de natuur, en het is aannemelijk dat antibioticagebruik in een specifiek domein ESBL-producerende bacteriën selecteert in dat domein; dat geldt voor landbouwhuisdieren net zo zeer als voor mensen.

Het blijft dus onduidelijk in hoeverre het dierlijke reservoir in de Nederlandse stallen de gezondheid van mensen heeft beïnvloed. De toekomst zal het leren. De enorme reductie in antibioticagebruik bij dieren, heeft wel al geleid tot een reductie van ESBL bij dieren op het slachtmateriaal, en wie weet ook tot een reductie van ESBL-infecties bij de mens.

Patiëntenrechten versus volksgezon

GEORGE HARINGHUIZEN

Wie vanuit een buitenlands ziekenhuis overgeplaatst wordt naar een ziekenhuis in Nederland wordt op een eenpersoonskamer in contactisolatie geplaatst totdat onderzocht is of de patiënt drager is van een bijzonder resistent microorganisme (BRMO). Het ziekenhuis volgt hier de richtlijn voor BRMO van de Werkgroep Infectiepreventie. De internist die bij een behandeling moet kiezen uit een hele reeks aan antimicrobiële middelen, kiest bij voorkeur een smalspectrum antibioticum van eerste keuze. Hij volgt hier de behandelrichtlijn die zijn beroepsgenoten hebben opgesteld.

In beide gevallen is sprake van toepassing van een richtlijn die de toename en verspreiding van BRMO moet beperken en waarop door de Inspectie voor de Gezondheidszorg als overheidsorgaan wordt toegezien. Is een richtlijn dus een wettelijke regeling? Heeft een ziekenhuis of arts nog een keuze of beslist de overheid hoe er behandeld moet worden?

Met *wetgeving* legt de overheid taken, verantwoordelijkheden en bevoegdheden op en beschrijft waaraan instellingen en burgers moeten voldoen. Van een wettelijk voorschrift mag niet worden afgeweken. Een *richtlijn* of *protocol* in de zorg is een voorschrift, handelingswijze of behandelbeleid dat door een medische beroepsgroep als voorkeursaanpak is vastgesteld. Als een arts echter constateert dat de richtlijn voor déze patiënt of dié situatie niet geschikt is, dan is hij verplicht zijn professionele inzicht te volgen en af te wijken van de richtlijn.

Richtlijn als norm voor handhaving

De Nederlandse wetgeving op het terrein van de medische zorg bepaalt dat zorginstellingen en behandelaars verantwoorde zorg moeten leveren, doeltreffend en doelmatig, en van voldoende kwaliteit. Algemene termen dus, waarna de wet voor de feitelijke invulling daarvan verwijst naar richtlijnen en protocollen die door de medische beroepsorganisaties zelf opgesteld zijn. Zijn deze eenmaal vastgesteld, dan zegt de wet dat ze door de Inspectie als norm gebruikt worden bij het uitoefenen van controle en toezicht.

Richtlijnen van organisatorische aard, zoals voor hygiëne of isolatie, laten over het algemeen weinig ruimte voor afweging en benaderen daarmee een wettelijk voorschrift. In alle ziekenhuizen en verpleeghuizen mag wat dat betreft dus hetzelfde beleid verwacht worden. Richtlijnen voor behandeling, zoals de keuze van antibiotica, kennen veel meer vrijheidsgraden omdat de professionele inschatting en omstandigheden een doorslaggevende rol spelen. Een arts is professioneel autonoom in zijn behandelbeleid, maar wie zijn beroepsrichtlijnen serieus neemt ziet dit als een vrijheid in gebondenheid. Voor antibiotica die tot de laatste redmiddelen behoren wordt internationaal wel de roep gehoord om het voorschrijven daarvan onder een wettelijk dwingend regime te plaatsen. Of dat praktisch werkbaar is en mogelijk niet zelfs tot onderbehandeling leidt, is echter zeer de vraag.

Meldplicht besmettelijke ziekten

Voor de bestrijding van uitbraken van besmettelijke ziekten onder de bevolking hebben we een aparte Wet publieke gezondheid. Het startpunt daarvan is een meldplicht aan de overheid voor alle artsen en laboratoria wanneer zij een patiënt diagnosticeren met een van de 43 ziekten die op een wettelijk vastgestelde lijst staan. De GGD houdt gedurende de uitbraak een patiëntregistratiesysteem bij. De overheid bepaalt de maatregelen en kan deze dwingend opleggen. MRSA-infecties vallen in speciale gevallen onder de meldplicht maar de relatief nieuwe BRMO-varianten staan niet op de lijst. De reden is dat BRMO-infecties buiten

dheid bij BRMO: ethisch hangijzer

zorginstellingen tot nog toe niet tot grote problemen hebben geleid. Meer internationaal verkeer, steeds sneller ontslag uit de kliniek en het beleid om patiënten langer thuis te verzorgen, kunnen daar wel eens snel verandering in brengen. Wordt deze wet uitgebreid met BRMO dan wordt meer verantwoordelijkheid bij de overheid gelegd. Maar is dat wenselijk en effectief?

Ethische vraagstukken

De huidige richtlijnen voor infectiepreventie hebben de impliciete veronderstelling dat ook in de toekomst BRMO-besmette of infectieuze patiënten opgenomen kunnen worden. Als de prevalentie van BRMO in de bevolking toeneemt, is het echter de vraag hoelang dat qua kosten en qua veiligheid door de samenleving acceptabel geacht wordt. Nu gaat het nog om incidenten. In november 2013 bijvoorbeeld werden 5 patiënten besmet met de resistente *Klebsiella-bacterie* uit een Brabants verpleeghuis ter isolatie overgebracht naar een leegstaand dependancegebouw, waar ze verder door een apart team zijn verzorgd en verpleegd. Na 6 maanden konden ook de laatste 2 patiënten terug naar hun verpleeghuis.

Maar wat als het niet 5 maar 50 patiënten geweest waren, er geen apart gebouw voor handen was geweest of als de behandeling had gefaald? Is een situatie van permanente isolatie maatschappelijk acceptabel? Zullen instellingen in de toekomst patiënten met een BRMO-infectie mogen weren? En degenen die BMRO-drager zijn, zullen zij beperkingen kennen? Moeten er speciale verpleeginstellingen komen of moeten bepaalde typen BRMO eenvoudigweg geaccepteerd worden, tegen een zeer waarschijnlijk hogere ziektelast en morbiditeit in de samenleving?

Individuele patiëntenrechten zullen opnieuw afgewogen worden tegenover de bescherming van de gemeenschap en tegen de kosten die we daar voor over hebben. Dit zijn ethische vragen die aan nieuwe regelgeving voorafgaan en zijn geen problemen van dokters of ziekenhuisdirecties alleen. Ze vragen een breed gedragen politiek-maatschappelijk debat.

**Antibiotica zijn geen snoepjes.
Hoe kunnen we zolang mogelijk doen
met de beschikbare middelen?**

3 Juist gebruik van antibiotica

De huidige antibiotica blijven het langst effectief als we ze verstandig gebruiken: niet te vaak, niet te veel en op de goede manier; dus niet voor virale infecties als griep en verkoudheid. Richtlijnen en speciale antibioticateams helpen artsen in ziekenhuizen bij de juiste antibioticakeuze. Ook het antibioticagebruik in de veehouderij wordt flink aan banden gelegd om resistentieontwikkeling te beperken.

Optimaliseren van het antibioticagebruik

JAN PRINS

De Stichting Werkgroep Antibioticabeleid (SWAB) stelt richtlijnen op voor het juist gebruik van antibiotica in ziekenhuizen. Het Nederlandse Huisartsen Genootschap (NHG) doet dit voor huisartsen. In deze richtlijnen staat welk antibioticum artsen het beste bij welke aandoening kunnen gebruiken, maar ook welk onderzoek ze moeten doen voordat ze een bepaald antibioticum inzetten. We weten echter maar al te goed dat voor goed gebruik van antibiotica, educatie en het publiceren van richtlijnen alleen onvoldoende effectief zijn.

Als beheersmaatregel tegen de resistentieontwikkeling is het begrip *'Antibiotic Stewardship'* in zwang gekomen: een continu lopend programma, bijvoorbeeld in een ziekenhuis, om het gebruik van antibiotica te optimaliseren, met als doel de uitkomst van de infectie te verbeteren, kosteneffectief te werken en ongewenste neveneffecten van de behandeling, zoals resistentieontwikkeling, te voorkomen. De combinatie van een effectief stewardship-programma en een effectief infectiecontroleprogramma heeft een bewezen gunstig effect op het ontstaan en de verspreiding van resistente bacteriën. Daarnaast, maar cruciaal voor het lange-termijn succes van zo'n programma, blijkt een effectief en samenhangend programma ook kosten te besparen zonder nadelige gevolgen voor de zorg.

Het A-team bewaakt antibioticagebruik in ziekenhuizen

Hoe geven we hier in Nederland invulling aan? Sinds 2014 heeft elk Nederlands ziekenhuis ver-

Een groot deel van de taken van het Antibiotica-team (A-team) bestaat uit informatieverwerking: welke patiënten krijgen welk antibioticum en voor hoe lang? Deze informatie is nodig om uiteindelijk het antibioticagebruik te kunnen bijsturen.

plicht een 'A-team', dat onder andere toezicht houdt op het gebruik van reserve-antibiotica en de kwaliteit van het antibioticagebruik. Het A(ntibiotica)-team is een uitvloeisel van een advies dat de Stichting Werkgroep Antibioticabeleid (SWAB) in 2012 opstelde op verzoek van de Inspectie voor de Gezondheidszorg. Aanleiding was de gestaag toenemende resistentie van bacteriën voor de huidige middelen. Een van de aanbevelingen in dat advies is om in elk ziekenhuis een A-team in te stellen. Naast het monitoren van het gebruik van reserve-antibiotica en het nagaan of dat gebruik terecht is, is het A-team samen met de antibioticacommissie verantwoordelijk voor de algehele kwaliteit van het antibioticabeleid. Dit alles met als doel het beteugelen van de antibioticaresistentie.

Wat betekent dat nu in de praktijk? Als arts kon je altijd ongehinderd antibiotica voorschrijven, maar nu kan er opeens iemand naast je bureau opduiken om te vragen waarom je dit middel hebt voorgeschreven. Dat is een grote verandering waar artsen aan moeten wennen. Het A-team kijkt of de motivatie voor het voorschrijven van reserve-antibiotica terecht is. Dat is belangrijk, omdat dit laatste-keus antibiotica zijn die artsen het liefst alleen als noodmiddel inzetten, en uitsluitend als de diagnostiek optimaal is verricht. Dat is geen overbodige luxe: gewoonlijk blijkt dat 30 tot 40 procent van de reserve-antibiotica onterecht wordt voorgeschreven. Als het A-team ziet dat er stelselmatig fouten worden gemaakt, speelt het team daar ook op in met het geven van extra informatie en scholing, en zo nodig met een aanzet tot het aanpassen van protocollen in samenspraak met de antibioticacommissie.

Daarnaast let het A-team ook op de algehele kwaliteit van het antibioticabeleid. Worden er kweken afgenomen voor de start van de behandeling? Wordt er voorgeschreven volgens de richtlijn? Wordt de therapie aangepast als de kweken bekend zijn, en worden de antibiotica gestopt als de kweken negatief blijven? Van al deze zaken is bekend dat ze bijdragen aan een gunstige afloop van de infectie, een kortere opnameduur, lagere kosten en verminderen van resistentieontwikkeling. Toch leert de praktijk dat artsen in ziekenhuizen zich hier maar matig aan houden – bij al deze hierboven genoemde 'indicatoren van goede zorg' blijkt dat

de score meestal bij 50 procent blijft steken.

De A-teams moeten hier de komende jaren verandering in brengen: eerst door het probleem in kaart te brengen, vervolgens door de artsen zover te krijgen dat ze het beter gaan doen. Hoe dit precies in kaart te brengen, is echter nog wel een vraag: kan dat door het totaal gebruik van antibiotica in het ziekenhuis te meten (snel, maar erg globaal), of moet het team bijvoorbeeld op één dag alle antibioticavoorschriften in het ziekenhuis analyseren? Dat laatste levert veel informatie op, maar is uiteraard erg bewerkelijk. Dat zal verder uitgezocht moeten worden.

Verbetering antibioticagebruik bij de huisarts

Ervaringen uit het buitenland hebben duidelijk gemaakt dat het antibioticumbeleid in de eerstelijnszorg (meestal de huisarts) een belangrijke oorzaak van de ontwikkeling van bacteriële resistentie kan zijn. In de huisartsenpraktijk wordt tenslotte ongeveer 80-90 procent van alle antibiotica voorgeschreven.

De Nederlandse huisartsen schrijven over het algemeen met terughoudendheid antibiotica voor. Het gebruik van antibiotica in de eerste lijn behoort tot het laagste van Europa. Maar ook in Nederland is er echter reden tot zorg over de resistentieontwikkeling in de eerstelijnszorg. Een voorbeeld is de geleidelijk toegenomen resistentie van pneumokokken tegen het eerstekeusmiddel doxycycline, zodat de NHG-Standaard voor longontsteking in 2011 moest worden aangepast. Vooral voor luchtweginfecties wordt door de huisarts te vaak antibiotica voorgeschreven, en ook wordt in Nederland in de eerstelijnszorg in toenemende mate breedspectrummiddelen zoals amoxicilline-clavulaanzuur en ciprofloxacine ingezet, terwijl er vaak gerichtere middelen beschikbaar zijn.

Voor luchtweginfecties worden te vaak antibiotica ingezet

Een rol hierbij speelt dat de mogelijkheden voor diagnostiek, zoals het verrichten van kweken, in de huisartsenpraktijk beperkter zijn. Ook zijn de kosten daarvan soms bezwaarlijk: de patiënt krijgt hiervoor namelijk de rekening gepresenteerd.

Bij de eerder genoemde herziene NHG-Standaard voor longontsteking is echter wel een extra stap in de diagnostiek toegevoegd om het aantal onnodige kuren te verminderen: een bepaling van het C-reactief proteïne (CRP) kan bijdragen aan het maken van een onderscheid tussen een longontsteking (pneumonie) en een milde onderste luchtweginfectie bij matig zieke volwassen patiënten met enkele algemene of lokale ziekteverschijnselen, zoals koorts en hoesten. Het CRP gehalte in het bloed is een maat voor ontsteking, en de huisarts kan de waarde ter plekke meten in een druppel bloed, verkregen met een vingerprik (een zogenaamde Point-of-Care test). Als de waarde laag is, is er waarschijnlijk geen ernstige infectie gaande en kunnen antibiotica achterwege blijven; als de waarde hoog is, is het geven van antibiotica gerechtvaardigd. Met deze aanvullende CRP-bepaling blijkt dat bij patiënten verdacht van een longontsteking een reductie van zo'n 30 procent in antibioticumgebruik bereikt kan worden.

Ook bij simpele urineweginfecties, zoals een blaasontsteking bij jonge vrouwen, zijn alternatieve benaderingen mogelijk: zo'n blaasontsteking gaat vaak met veel drinken na een paar dagen vanzelf over, en besproken kan worden dit eerst te proberen voordat een antibiotische kuur voorgeschreven wordt. Ook dit blijkt in onderzoek voor veel vrouwen acceptabel, en kan leiden tot een reductie in antibioticagebruik.

Het is wenselijk hieraan in de opleiding van huisartsen meer aandacht te besteden, maar minstens zo belangrijk is het om het publiek goed voor te lichten: bijvoorbeeld dat er bij luchtwegklachten vaak sprake is van een virale infectie, waarvoor antibiotica niet werken. Recent zijn initiatieven ontwikkeld om de verbetering van het antibioticumbeleid in de huisartspraktijk als onderdeel aan te bieden in de NHG Praktijk Accreditatie (NPA).

Kuur afmaken! Of juist niet?

JAN PRINS

Op elk doosje antibiotica staat de tekst: 'kuur afmaken'. Wat gebeurt er als je dat niet doet? De meeste mensen beantwoorden die vraag met: anders worden de bacteriën resistent. Maar klopt dit eigenlijk wel? Bacteriën worden vooral resistent als de antibiotica te laag gedoseerd zijn, en ook geldt: hoe langer het antibioticagebruik, hoe meer kans op resistentieontwikkeling. Een kuur stoppen zo gauw je je beter voelt, leidt dus eigenlijk helemaal niet tot resistentie.
Waarom dan toch de kuur afmaken? De belangrijkste reden daarvoor is: omdat anders de kans groter is dat de infectie terugkomt. De kuur moet je afmaken om terugval te voorkomen.
Maar weten we dan wel precies hoelang je een infectie minimaal moet behandelen om zo'n terugval of hernieuwde infectie te voorkomen? Voor deze vraag is de laatste jaren steeds meer belangstelling gekomen. Voor een veelvoorkomende infectie als longontsteking is hiernaar maar bitter weinig onderzoek gedaan. Uit gewoonte gaven artsen bij een longontsteking daarom zo'n 7 tot 14 dagen antibiotica.

In het Academisch Medisch Centrum in Amsterdam is rond 2005 een onderzoek uitgevoerd om hierover meer duidelijkheid te krijgen. Patiënten die in het ziekenhuis waren opgenomen met een longontsteking en na 3 dagen goed waren opgeknapt, werden verdeeld (gerandomiseerd) in een groep die daarna stopten met antibiotica, en een groep die nog 5 dagen extra, dus in totaal 8 dagen antibiotica kregen. Het bleek dat het percentage genezen patiënten in beide groepen gelijk was, en dat de klachten van de patiënten in beide groepen in gelijke mate verbeterd waren. Ook kwam de longontsteking niet vaker terug in de groep die kort behandeld was.

Dit maakt duidelijk dat bij een niet al te ernstige longontsteking korter behandeld kan worden, en de huidige Nederlandse richtlijnen voor longontsteking in het ziekenhuis (SWAB) en bij de huisarts (NHG) adviseren dan ook 5 dagen: dus korter dan tot dan toe gebruikelijk was.
Belangrijk is te realiseren dat de optimale behandelduur per infectie verschilt: een penicillinekuur bij keelontsteking moet wel minimaal 10 dagen duren, en ook een nierbekkenontsteking moet 10-14 dagen behandeld worden, anders is het aantal dat terugvalt (recidieven) groter. Kortom, het is niet zo dat 'one size fits all'. Voor veel ziektebeelden is dit nog niet goed uitgezocht, en dat staat dan ook prominent op de onderzoeksagenda voor de komende jaren.

Terugdringen van antibioticagebruik in de veehouderij

DICK HEEDERIK

Al decennia is er aandacht voor het gebruik van antibiotica in de veehouderij. In 2006 werd het toevoegen van antibiotica aan veevoer als groeibevorderaar bij wet verboden. Dit omdat door antibioticagebruik zich resistente micro-organismen kunnen ontwikkelen. Ondanks dit verbod nam het gebruik voor behandeling van dieren tot 2008 toe tot bijna 600 ton per jaar. Nederland was hiermee in de Europese Unie een van de meest gebruikende landen in de veehouderij, terwijl tegelijkertijd het gebruik in de humane gezondheidszorg tot het laagste in de Europese Unie hoort. In antwoord op nieuwe resistente micro-organismen in de veehouderij heeft de overheid in 2009 nieuwe doelstellingen geformuleerd. In 2013 moest het gebruik met 50 procent zijn afgenomen. Deze doelstelling is ruim gehaald. De overheid verwacht dat het gebruik van antibiotica in 2015 70 procent minder is dan in 2009. Voor de volksgezondheid kritische middelen mogen nog maar zeer beperkt gebruikt worden in de voedselproducerende sectoren: ook dit is gerealiseerd.

Monitoring verkoopcijfers en voorschrijfpatronen

Al deze doelstellingen zijn mede gerealiseerd door de Stichting Diergeneesmiddelen Autoriteit (SDa), in 2011 opgericht op initiatief van diersectoren en overheid. De SDa streeft naar verantwoord gebruik van antibiotica in de Nederlandse dierhouderij in het belang van de volksgezondheid, met in achtneming van dierenwelzijn. Daarvoor monitort de SDa het gebruik van antibiotica in de dierhouderij, stelt streefwaarden op voor gebruik (benchmarkwaarden) en vergelijkt deze met het antibioticagebruik op bedrijven en het voorschrijfpatroon van dierenartsen.

Voor de oprichting van de SDa werd door het Landbouweconomisch Instituut (LEI) het gebruik van antibiotica voor dieren gemonitord aan de hand van verkoopcijfers, aangeleverd door de branchevereniging Veterinaire Farmacie (FIDIN), en door relatief kleine steekproeven bij bedrijven in de belangrijkste diersectoren: kalveren- en rundveesector en bij pluimvee en varkens. Daardoor was het inzicht in het gebruik in de verschillende diersectoren beperkt. Sinds de oprichting van de SDa is de monitoring stapsgewijs uitgebreid naar alle bedrijven in deze sectoren en worden inmiddels de meer dan 40.000 veehouderijen gemonitord. Dierenartsen geven voorschrijfgegevens door aan de kwaliteitssystemen van de diersectoren. Deze kwaliteitssystemen garanderen de productie van veilig vlees, melk en eieren door eisen te stellen aan productiewijzen, management en diergezondheidsbeleid. De kwaliteitssystemen dragen de gegevens jaarlijks over aan de SDa om daarover te rapporteren aan de samenleving en overheid.

De kwaliteitssystemen geven de veehouders informatie over hun eigen gebruiksgegevens, waardoor ze trends in gebruik over langere perioden kunnen volgen en eventueel maatregelen kunnen nemen. Ook is bekend welke dierenarts zorg heeft voor welke veehouderij. Zo kan naar verschillen worden gekeken in het voorschrijfpatroon van dierenartsen. Ook zij krijgen inzicht in het eigen voorschrijfpatroon. Dit inzicht van veehouder en dierenarts vormt de basis voor de veranderingen in antibioticagebruik in de veehouderij die zich afgelopen jaren hebben afgetekend. Bovenstaande maakt ook duidelijk dat de veranderingen die zich afgelopen jaren hebben voorgedaan ook het gevolg zijn van grote inspanningen door meerdere partijen, maar in het bijzonder de veehouderij en dierenartsen.

Benchmarken met stoplichtkleuren

Om de initiële doelstellingen van 50 procent reductie in 2013 te realiseren heeft de SDa voor de verschillende diersectoren en dierenartsen benchmarkwaarden vastgesteld, gebaseerd op acceptabel geachte verschillen tussen bedrijven. Bedrijven en dierartsen kunnen het eigen gebruik en het eigen voorschrijfpatroon vergelijken met de benchmarkwaarden van de SDa en kunnen zich hieraan dus spiegelen. Bedrijven en dierenartsen worden op basis van deze benchmarkwaarden ingedeeld in gebruikscategorieën; een streefgebied (groen), een signaleringsgebied (oranje) of een actiegebied (rood). Antibioticagebruik op het niveau van het actiegebied is zeer onwenselijk. Bedrijven met een dergelijk gebruik zijn verplicht aanvullende bedrijfsgezondheidsplannen op te stellen om het gebruik op zo kort mogelijke termijn te reduceren. Het signaleringsgebied wordt ook als onwenselijk gebruiksniveau gezien, maar daar zijn nog geen praktische consequenties aan verbonden. De benchmarkwaarden zijn pragmatische waarden en zijn niet direct gerelateerd aan het voorkomen van resistente micro-organismen in een bepaalde diersector. De SDa onderzoekt of het mogelijk is de benchmarkwaarden sterker aan informatie over resistentie in een diersector te koppelen.

Voor elke diersector worden jaarlijks door de Stichting Diergeneesmiddelen Autoriteit (SDa) benchmarkwaarden vastgesteld. Bedrijven en dierenartsen worden ingedeeld in gebruikscategorieën; een groen streefgebied, een oranje signaleringsgebied of een rood actiegebied. Bedrijven in het rode actiegebied zijn verplicht om het antibioticagebruik op zo kort mogelijke termijn te reduceren.

Forse daling in antibioticagebruik

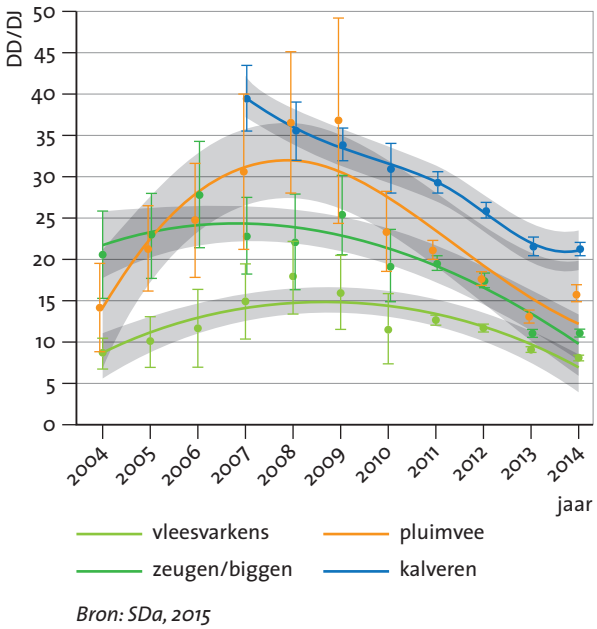
Het gebruik in antibiotica in de veehouderij is afgelopen jaren door het ingezette beleid sterk afgenomen. Van het hoge gebruik in 2009 is Nederland als geheel naar een middenpositie opgeschoven. Maar vergelijking met het gebruik in andere landen op basis van verkoopcijfers blijft lastig door verschillen in de stal- en houderijsystemen (intensief versus extensief) en verschillen in relatieve omvang van de sectoren. Het antibioticagebruik daalt in iedere diersector in min of meer vergelijkbare mate (zie ook de figuren over ontwikkeling antibioticumgebruik op pg. 51).

Voor de melkveesector zijn geen lange termijn trends berekend omdat de gegevens zich hier niet voor leenden. De veranderingen zijn in deze sector relatief beperkt omdat het gebruik in deze sector al heel laag is door het andere karakter van de sector (melkproductie, geen vleesproductie). Tussen 2012 en 2014 heeft de volledige rundveesector een reductie van 18,7 procent gerealiseerd, die voornamelijk voortvloeit uit managementveranderingen voor antibioticagebruik rond uiergezondheid in de melkveesector.

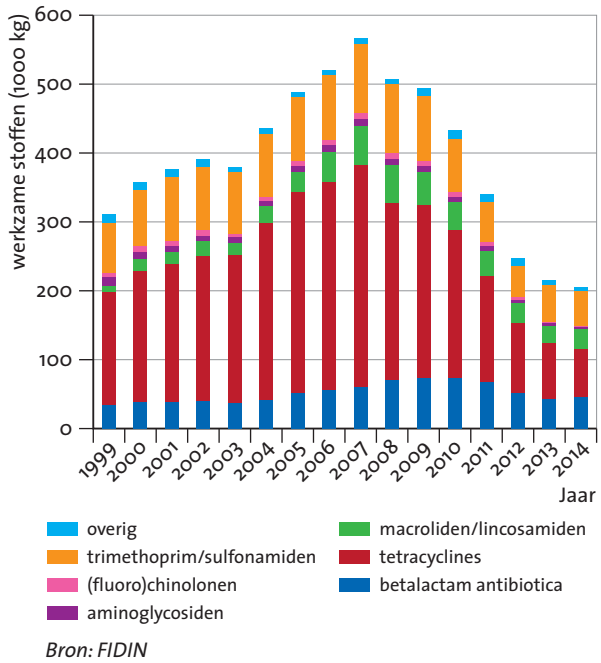
Echter, de daling is in 2014 ten opzichte van het voorgaande jaar afgevlakt. De verkoop voor het totale veterinaire antibioticumgebruik in kilogram daalde 4,5 procent ten opzichte van 2013. Tussen 2012 en 2013 was nog sprake van een bijna drie keer zo grote daling in het aantal kilogrammen verkochte antibiotica.

Veranderingen in gebruikspatronen

Naast het totale gebruik zijn in de afgelopen jaren belangrijke veranderingen in het gebruikspatroon van antibiotica opgetreden. Voor de volksgezondheid kritische middelen mogen alleen nog gebruikt worden als er geen alternatief is en als



De ontwikkeling in antibioticumgebruik bij kalveren, pluimvee, zeugen/biggen en vleesvarken, uitgedrukt in dierdagdoseringen per dierjaar (DD/DJ). Dit kan worden geïnterpreteerd als het aantal dagen dat een dier per jaar wordt behandeld. In de praktijk is dit natuurlijk vaak niet zo omdat veel productiedieren korter dan een jaar leven. Tussen 2009 en 2014 daalde het gebruik voor zeugen/biggen, vleesvarkens en vleeskuikens met respectievelijk 56,2%, 49,9% en 57,1%. In de kalversector daalde het gebruik in die periode met 37,4%, bekeken ten opzichte van 2007, het jaar waarin de dalende trend in deze sector als gevolg van ingezet beleid is gestart.



Verloop van de verkoopcijfers van antimicrobiële middelen, uitgedrukt in het aantal kilogrammen actieve stoffen (x1000) van 1999 tot en met 2014 naar hoofdcategorie.

duidelijk is dat bacteriën waarvoor deze middelen worden voorgeschreven, gevoelig zijn voor deze kritische middelen. Als gevolg van deze ontwikkelingen is het gebruik op bedrijven met een zeer hoog gebruik nu vrijwel verwaarloosbaar.

De verschillen tussen bedrijven in gebruik zijn afgelopen jaren kleiner geworden. Ook de verschillen tussen dierenartsen in voorschrijfpatroon zijn afgenomen. Alhoewel er nog steeds dierenartsen zijn die vele malen meer voorschrijven dan andere, gemiddeld over alle bedrijven waarvoor ze zorg hebben. Rond de 10 procent van alle bedrijven in iedere diersector heeft een hoger antibioticagebruik. Er is dus alle reden om de benchmarksystematiek te laten voortbestaan en hier en daar zelfs aan te scherpen.

Wat mag de komende jaren worden verwacht?

De beoogde afname in antibioticagebruik in 2013 is met 58 procent ruimschoots gehaald. Het feit dat deze daling in het antibioticagebruik in 2014 is afgevlakt, vraagt om enige bezinning. Het gebruik in

Een dierenarts heeft diverse antibiotica tot zijn beschikking voor de behandeling van bacteriële infecties bij vee.

diersectoren verschilt, en ook de mate van voorkomen van resistente micro-organismen is niet gelijk. Toekomstig beleid zal meer sectorspecifiek zijn.

Het is bijzonder dat afgelopen jaren een grote daling in gebruik kon worden gerealiseerd zonder duidelijke aanwijzingen voor negatieve gevolgen op diergezondheid of dierenwelzijn. Daarbij is de tijd waarin de veranderingen zich hebben voltrokken relatief kort geweest, te kort voor structurele aanpassingen in de dierhouderij. De verwachting is dat de komende periode de veranderingen in antibioticagebruik langzamer zullen gaan en dat het minder eenvoudig zal zijn om verdere verminderingen te realiseren. Dat eind 2015 het gebruik met 70 procent zal zijn gedaald, zoals de overheid verwacht, is dan ook minder waarschijnlijk. Vermindering op de langere termijn kan waarschijnlijk vooral worden gerealiseerd door structurele aanpassingen in de dierhouderij, zoals maatregelen op bedrijfsniveau om verspreiding van infectieziekten te voorkomen (scheiding van verschillende leeftijdscategorieën dieren, hygiënemaatregelen).

Herkansing voor oude antibiotica

JOHAN MOUTON EN ANOUK MULLER

De toename in resistentie tegen bestaande veelgebruikte antibiotica en het gebrek aan ontwikkeling van nieuwe middelen vraagt om creatieve oplossingen. Een van die oplossingen is de herintroductie van antibiotica die in de jaren vijftig en zestig ontwikkeld zijn, maar inmiddels nauwelijks meer worden gebruikt. Hetzij omdat er toentertijd resistentie tegen optrad, hetzij omdat fabrikanten meer konden verdienen aan nieuwere middelen en ze niet meer werden geproduceerd. Ook bleken in sommige gevallen nieuwere antibiotica minder bijwerkingen te vertonen.

Een deel van deze 'oude' middelen is nog steeds verkrijgbaar, een deel niet – maar ze hebben wel allemaal een ding gemeen: de wijze waarop destijds werkzaamheid en doseringen werden vastgesteld verschilt hemelsbreed met wat nu gebruikelijk is. Dit heeft als belangrijk gevolg dat deze middelen volgens de huidige maatstaven niet onder de categorie evidence-based-medicine vallen. Het is dan ook dringend noodzakelijk dat oude antibiotica herontwikkeld worden.

Hier werd in oktober 2014 een heel congres aan gewijd door de ESCMID (European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases). Een voorbeeld van een oud antibioticum is het middel colistine. Dit werd in de jaren vijftig geregistreerd en viel daarna in diskrediet wegens bijwerkingen en het beschikbaar komen van betere middelen. Sinds een aantal jaren is het gebruik weer in zwang gekomen ter bestrijding van multiresistente micro-organismen. Het is echter niet bekend hoe het middel optimaal gedoseerd moet worden en zelfs een goed gestandaardiseerde gevoeligheidstest –waarvan de uitslag aangeeft of het middel klinisch werkzaam zal zijn – ontbreekt. Desondanks wordt, bij gebrek aan alternatieven, colistine steeds vaker toegepast.

Bij gebrek aan alternatieven worden oude antibiotica soms weer van de plank gehaald.

Combinatietherapie

Een tweede oplossing, die steeds meer wordt aangewend, is een combinatie van bestaande middelen in de hoop dat dit tot een beter klinisch effect zal leiden dan elk van de middelen afzonderlijk. Er zijn echter nauwelijks goed gecontroleerde studies die aantonen dat dit inderdaad zinvol is. Ook voor combinatietherapie geldt dat er geen goede laboratoriumtesten zijn die het effect van combinaties kunnen voorspellen.

'Het is dringend noodzakelijk dat er onderzoeksprogramma's worden opgesteld die op korte termijn de achterstand in kennis opheffen om oude middelen op een juiste manier te gebruiken en te voorkomen dat ook deze middelen verloren gaan. Gezien het grote gemeenschappelijke belang, ligt hier een taak van de Europese Unie tot het nemen van initiatieven. Herbestemming van in onbruik geraakte antibiotica is inmiddels opgenomen als onderwerp in de tweede ronde van het JPIAMR programma (zie ook pg. 75).'

Bij de huisarts: kijk- en luistertijd of

JOCHEN CALS

Verkoudheden, oorpijn, hoesten; vrijwel niemand in Nederland ontkomt aan de jaarlijkse klachten. Een groot deel van de mensen probeert zelfzorgadviezen toe te passen, koopt wat ondersteunende medicatie bij drogist of apotheek, of probeert het gewoon uit te zieken. Pas bij hevige of juist aanhoudende klachten maken mensen een afspraak bij hun huisarts. Ongeveer 1 op de 5 bezoeken aan de huisarts gaat over klachten die worden veroorzaakt door veelvoorkomende infecties.

Wetenschappelijk onderzoek laat zien dat Nederlanders een aantal zaken verwachten van hun bezoek aan de huisarts bij deze infectie: een goed lichamelijk onderzoek, informatie over hoe lang deze klachten gaan aanhouden, en geruststelling. Het krijgen van een recept voor een antibioticum vinden ze veel minder belangrijk. Wanneer deze mensen daadwerkelijk infectieklachten krijgen en daar in het dagelijkse leven last van hebben, dan worden antibiotica wel vaak gezien als krachtig medicijn om het herstel te bevorderen. Veel patiënten lopen de spreekkamer van de huisarts dan ook uit met een antibioticumrecept. Voor volwassenen met hoestklachten is dat ongeveer 7 op de 10 mensen, terwijl van de kinderen met koorts ongeveer 1 op de 4 een antibioticum krijgt van de huisarts. Dat is opvallend, aangezien studies onder huisartsen laat zien dat ze veel patiënten niet dusdanig ziek vinden dat een antibioticum nodig is. Zo is de huisarts, door het grote aantal consulten voor infecties, elk jaar verantwoordelijk voor meer dan 80 procent van alle antibioticavoorschriften in Nederland.

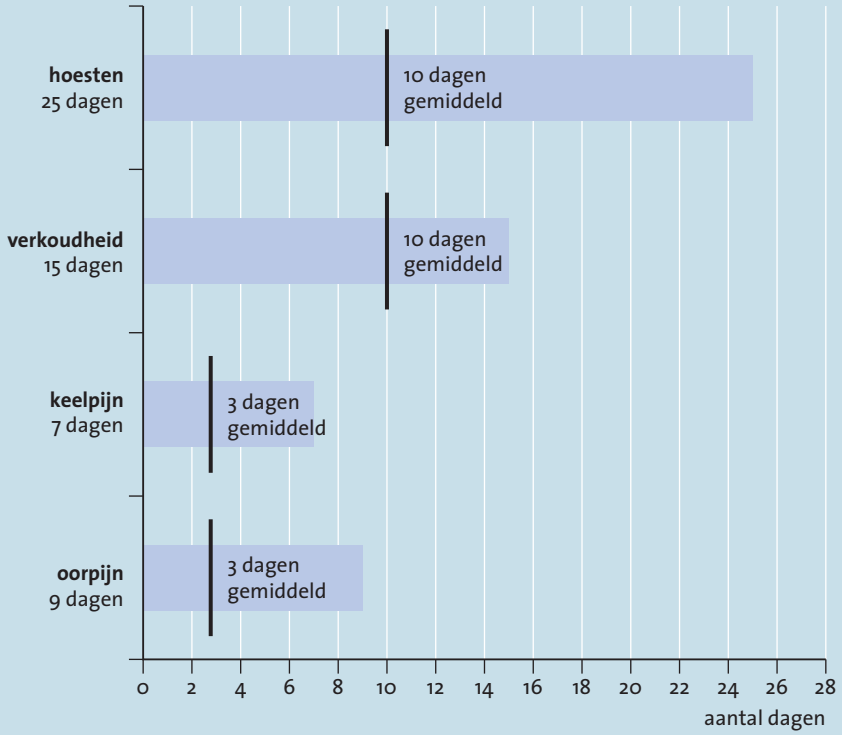
Hoestende volwassenen

De vraag van de volwassen hoestende patiënt om een antibioticum blijkt een krachtige voorspeller voor het voorschrijven van antibiotica door de huisarts. Echter de verklaring voor het overmatig voorschrijven van antibiotica ligt niet alleen bij de vragende patiënt, maar ook in het herkennen van de juiste verwachtingen van de patiënt door de huisarts. Huisartsen denken regelmatig dat de patiënt een antibioticum wil, maar blijken dit slechts matig te kunnen voorspellen. De hoestende patiënt heeft zelfs een vijf maal hogere kans om daadwerkelijk antibiotica te krijgen, zodra de huisarts een (al dan niet terechte) druk vanuit de patiënt ervaart. Daarnaast ondervindt de huisarts tijdsdruk tijdens een overvol spreekuur. Het geven van goede uitleg over het natuurlijk beloop van de klachten en de voor- en nadelen van eventuele behandeling met medicijnen ervaren veel artsen als tijdsintensief, terwijl het simpelweg geven van een recept juist welkome tijdswinst oplevert.

Kinderen met koorts

In de eerste twee levensjaren komt 40 procent van de kinderen tenminste eenmaal per jaar bij een arts vanwege koorts. Meestal is dit overdag bij de eigen huisarts. Verder zien huisartsen per jaar maar liefst 500.000 kinderen met koorts tijdens hun dienst op de huisartsenpost. Ernstige infecties zoals hersenvliesontsteking (meningitis) en een longontsteking (pneumonie) zijn zeer zeldzaam, het aantal gevallen ligt bij de huisarts (eerstelijnszorg) rond de 1 procent, terwijl dit in het ziekenhuis (tweedelijnszorg) oploopt naar 10-15 procent.

snel een antibioticarecept?



Gemiddelde duur klachten bij kinderen met infecties. De blauwe balk geeft de spreiding aan waarin 90% van de kinderen klachtenvrij is.

De huisarts ziet dus 100 kinderen met koorts waarvan er slechts 1 daadwerkelijk heel ziek is. Het is een uitdaging om juist dát kind eruit te pikken. Omdat de huisarts zo'n heel ernstige aandoening niet wil missen, schrijft hij voor de zekerheid toch vaak antibiotica voor.

Vangnet

Juist omdat het beloop van infecties bij kinderen vaak lastig te voorspellen is, is het belangrijkste hulpmiddel voor de huisarts het creëren van een vangnet voor ouders door het verstrekken van goede informatie. Onder deze vangnetconstructie vallen zelfzorgadviezen, maar de laatste jaren ook steeds vaker een 'uitgesteld' antibioticarecept. De ouders krijgen instructie om de antibioticakuur pas te gaan ophalen of toedienen wanneer de klachten aanhouden of het ziek zijn verergert. Daarbij is het voor ouders belangrijk om te weten wanneer ze opnieuw contact moeten opnemen met de huisarts, en hoe lang de klachten gemiddeld kunnen duren. Zo liet een recente literatuurstudie zien dat de duur van veelvoorkomende klachten bij kinderen veel langer is dan dokters vaak vertellen. Het schetsen van realistische verwachtingen kan de vangnetconstructie versterken en kan mogelijke ongerustheid onder ouders verminderen. Het vangnet voor de huidige koortsperiode, kan vervolgens ook als hulpmiddel dienen wanneer het kind een volgende keer ziek wordt.

Ondanks het feit dat Nederlandse huisartsen het internationaal vergeleken zeer goed doen wat betreft antibiotica voorschrijven voor veelvoorkomende infecties, blijft er ruimte voor verbetering. Bovendien blijkt dat patiënten die zich melden met infectieklachten bij de huisarts de 'kijk- en luistertijd' het belangrijkst vinden. Ofwel een gedegen lichamelijk onderzoek en een huisarts die goed luistert naar de klachten, niet het krijgen van antibiotica. Nader onderzoek naar effectieve medicatie – anders dan antibiotica – gericht op klachtenverlichting kan daarbij de patiënt en de huisarts helpen.

Hoe voorkom je verspreiding van resistente bacteriën? Zeker wanneer patiënten tussen zorginstellingen heen en weer reizen en over landsgrenzen voor snelle en goedkope operaties.

4 Maatregelen ter voorkoming van verspreiding

Nederland is zeer voortvarend in het voorkomen van verspreiding van resistente bacteriën, zoals het succesvolle beleid voor MRSA heeft laten zien. Strenge controle, met name van patiënten afkomstig uit buitenlandse ziekenhuizen, gevolgd door isolatie van besmette patiënten en strikte hygiënemaatregelen, heeft zijn vruchten afgeworpen. Omdat resistente bacteriën voortdurend tussen mens, dier en omgeving worden uitgewisseld, komt voor de aanpak van het resistentieprobleem de integrale One Health-aanpak in zwang.

De Nederlandse aanpak: screenen en isoleren

CHRISTINA VANDENBROUCKE-GRAULS

VAN OUDSHER is Nederland zuinig met antibiotica. Nederlandse artsen zijn opgevoed in een traditie van terughoudendheid wat betreft het gebruik van antibiotica. Voor een simpele verkoudheid, diarree of huidinfectie zijn geen antibiotica nodig: deze eenvoudige infecties worden vaak door virussen veroorzaakt of genezen vanzelf. Deze basishouding heeft geresulteerd in lagere percentages van resistentie tegen gangbare antibiotica dan wat gemeten wordt in Zuid-Europa, Afrika, Azië, Zuid-Amerika of de Verenigde Staten.

Omdat het aantal ernstige infecties met resistente bacteriën gering is, slechts een klein percentage van het totaal aantal infecties, valt elke infectie met een bacterie die bijzonder resistent is snel op. Wanneer het een ernstige infectie betreft, rijst meteen de vraag: hoe gaan we dit behandelen, de gangbare antibiotica voldoen niet. De volgende vraag is direct: hoe zorgen we ervoor dat deze resistente bacterie zich niet verspreidt naar andere personen en nog meer infecties veroorzaakt. Het beschermen van andere patiënten, de patiëntveiligheid, is de belangrijkste reden om na te denken over maatregelen om verspreiding te voorkomen.

Het isoleren van besmette patiënten en strenge controle op MRSA

Deze overwegingen hebben reeds in de jaren '80 van de vorige eeuw geleid tot het opstellen van

De preventiestrategieën uit een CDC campagne uit 2002 blijven actueel: voorkom infecties, voer bij verdenking van een infectie effectieve diagnostiek en therapie uit, gebruik zo min mogelijk antibiotica en voorkom verspreiding.

landelijk geldende richtlijnen voor isolatie van patiënten die besmet zijn dan wel een infectie hebben met methicilline-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA). Aanleiding tot de eerste richtlijn waren de eerste uitbraken in ziekenhuizen met MRSA. Het opstellen en verspreiden van richtlijnen was mogelijk omdat Nederland sinds 1980 een Werkgroep Infectiepreventie (WIP) kende, opgericht onder de auspiciën van de Nederlandse Vereniging voor Infectieziekten, de Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie, de Nederlandse Vereniging voor Laboratoriumartsen en de Vereniging voor Hygiëne in de Gezondheidszorg. Door het brede draagvlak groeide de WIP snel uit tot een autoriteit en stelde de Inspectie voor de Gezondheidszorg vast dat de WIP-richtlijnen de norm vormen voor infectiepreventie in gezondheidszorginstellingen. Dit bracht met zich mee dat de WIP-richtlijnen aanvankelijk redelijk goed en tegenwoordig zorgvuldig opgevolgd worden.

De ervaringen met de eerste uitbraken met MRSA leerden dat deze resistente stammen in Nederlandse ziekenhuizen geïntroduceerd werden door patiënten die enige tijd in een buitenlands ziekenhuis waren verpleegd en van daaruit naar een Nederlands ziekenhuis werden overgebracht. De kennis over bronnen, reservoirs en transmissieroutes van *S. aureus* was groot, omdat hiernaar in de jaren '60 veel onderzoek was gedaan, onder andere in Amsterdam. Op basis van deze kennis en ervaring werd een strenge richtlijn opgesteld: elke patiënt die uit een buitenlands ziekenhuis wordt overgeplaatst moet in isolatie verpleegd worden en gecontroleerd op MRSA; elke bewezen drager van MRSA, of hij of zij een actieve infectie heeft of niet, wordt op een eenpersoonskamer met sluis verpleegd en iedereen die de kamer betreedt, gebruikt beschermende kleding, inclusief mondneusmasker. Reden hiervoor is dat de neus een voorkeursplek is van *S. aureus* en zijn resistente variant MRSA: vanuit de neus worden de stafylokokken via handen en huidschilfers verspreid en de neus is ook de plaats waar men het eerst besmet raakt. Wanneer MRSA onverwacht aangetroffen wordt, worden alle personen (zowel patiënten als ziekenhuismedewerkers) waarmee de patiënt contact gehad heeft, gescreend op besmetting met MRSA. Wanneer blijkt dat meerdere patiënten besmet zijn, kan men overgaan tot het tijdelijk sluiten van de desbetreffende afdeling voor nieuwe opnames.

Screenen op BRMO na verblijf in buitenlands ziekenhuis

Tussen 2000 en 2010 is duidelijk geworden dat MRSA niet meer het grootste probleem is, maar dat multiresistente gramnegatieve bacteriën, die in andere landen in toenemende mate voorkomen, alle aandacht vereisen. Extended-Spectrum Beta-Lactamase producerende Enterobacteriën (ESBL-E) worden inmiddels regelmatig in Nederland aangetroffen (tussen 5 à 10 procent van de mensen blijkt drager te zijn); sporadisch komen carbapene-

In een buitenlands ziekenhuis geweest? Screenen!

mase producerende Enterobacteriën (CPE), *Pseudomonas aeruginosa* of *Acinetobacter* voor. In dezelfde periode deden zich in een aantal ziekenhuizen de eerste uitbraken met vancomycine resistente enterococcen (VRE) voor. Stuk voor stuk zijn dit bijzonder resistente micro-organismen (BRMO) die overal ter wereld, behalve in Noord-Europa, veel meer voorkomen dan in Nederland. En net als met MRSA, is ook hier de strijd aangebonden om er voor te zorgen dat deze BRMO's zich zo min mogelijk verspreiden in Nederland.

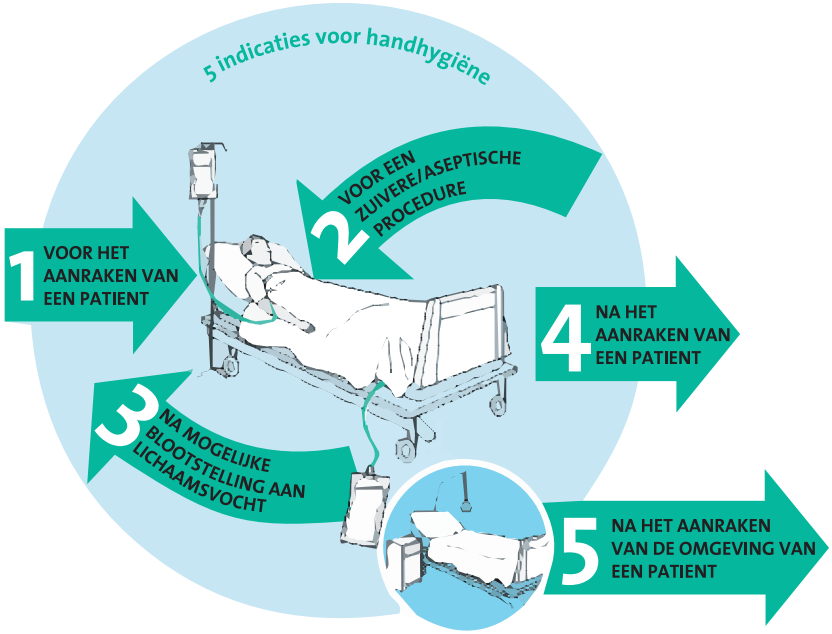
Gezien de toename in soorten BRMO, bracht de WIP in 2005 een overkoepelende richtlijn uit. Essentie van de richtlijn is dat deze aangeeft welke bacteriesoorten als BRMO gezien worden en welke maatregelen ter voorkoming van verspreiding per resistente bacteriesoort gelden. De maatregelen zijn strenger voor micro-organismen die tegen alle antibiotica resistent zijn, dan voor micro-organismen waarvoor nog een aantal behandelopties beschikbaar zijn. Zo is voor de meeste gramnegatieve bacteriën contactisolatie voldoende: de patiënt wordt bij voorkeur op een eenpersoonskamer verpleegd, maar de deur mag open staan. Bij contact met de patiënt of zijn directe omgeving draagt men handschoenen. Deze simpele vorm van isolatie is voldoende omdat veel gramnegatieve bacteriesoorten zich niet verspreiden via druppels en vrij snel afsterven bij uitdroging. Voor CPE, met name *Klebsiella pneumoniae,* gelden strengere isolatievoorschriften, enerzijds omdat dit een ernstiger vorm van multiresistentie betreft, anderzijds omdat ervaring in andere landen en met een enkele uitbraak in Nederland geleerd heeft dat deze bacteriesoort langer lijkt te overleven in de omgeving en zich gemakkelijker verspreidt.

Een arts neemt met een wattenstaafje een kweek af van het neusslijmvlies van een patiënt.

De algemene maatregelen die gelden voor alle gramnegatieve BRMO's behelzen het screenen bij opname van patiënten die minder dan twee maanden geleden langer dan 24 uur in een buitenlands ziekenhuis verbleven, en het screenen van patiënten die de kamer hebben gedeeld met een patiënt waarbij onverwacht een BRMO gevonden is. Wanneer screening uitwijst dat verspreiding heeft plaats gevonden, is dit aanleiding tot het instellen van een beleidsteam dat oordeelt of en welke aanvullende maatregelen, bijvoorbeeld het tijdelijk sluiten van afdelingen voor nieuwe opnames, nodig zijn en zorgt dat deze uitgevoerd worden.

Nederlands beleid mogelijk door voldoende middelen en mankracht én juist gebruik antibiotica

Het nemen van dergelijke maatregelen is niet altijd gemakkelijk en veroorzaakt onrust bij alle betrokkenen. De isolatie, het gevoel besmettelijk te zijn en de angst voor infectie zijn belastend voor de patiënt. De isolatieverpleging is arbeidsintensief en tijdrovend en dus een belasting voor medisch,



verpleegkundig en paramedisch personeel. Toch wordt dit beleid voor MRSA sinds de jaren '80 zorgvuldig gevolgd en lijkt het zijn vruchten blijvend af te werpen: MRSA komt nog steeds veel minder voor in Nederland dan in vrijwel de hele wereld (behalve de Scandinavische landen en IJsland). Terwijl in ons land slechts 1 procent van de ernstige stafylokokkeninfecties door MRSA veroorzaakt wordt, ligt dit percentage in sommige zuidelijke en Oost-Europese landen rond de 50-60 procent. Voor de overige BRMO's wordt dit strenge beleid pas sinds een aantal jaren uitgevoerd en is vooralsnog effectief. CPE's zijn in ons land een zeldzaamheid, terwijl in sommige delen van Europa, in de Verenigde Staten en in de meeste Aziatische landen deze in zeer hoge percentages voorkomen. ESBL-E's komen in Nederland relatief vaker voor dan MRSA en CPE, maar in percentages die duidelijk lager liggen dan in de meeste andere landen. Ook multiresistente *Pseudomonas* en *Acinetobacter* zijn goed beheersbaar.

Het huidige Nederlandse beleid ter voorkoming van verspreiding van antibioticaresistentie is mogelijk omdat de resistentiepercentages laag zijn en wij over voldoende middelen (eenpersoonskamers) en voldoende mankracht (verpleegkundigen) beschikken om dit beleid uit te voeren. In landen waar te weinig patiëntenkamers of zelfs te weinig patiëntenbedden zijn, zodat patiënten bedden moeten delen, en waar één verpleegkundige de zorg heeft voor 20 tot 30 patiënten, is dit beleid niet realiseerbaar. Dergelijke situaties komen helaas juist voor in die landen waar het ongecontroleerd antibioticagebruik en de resistentiepercentages hoog zijn. Zorgvuldig antibioticagebruik en infectiepreventie gaan hand in hand om de verspreiding van antibioticaresistentie tegen te gaan.

Sportongeval met dwarslaesie eindigt in de isolatiekamer

ALBERT VOLLAARD

Een 59-jarige man kreeg ongelukkigerwijs bij een sporttoernooi in Italië door een ongeval een hoge dwarslaesie. Door de beschadiging van zijn ruggenmerg en de acute verlamming werd hij met spoed naar een lokaal ziekenhuis gebracht, waar hij kunstmatig moest worden beademd. Zijn middenrif functioneerde niet goed meer, zodat doorademen en ophoesten van slijm niet goed lukte. Via een kunstmatige opening in de luchtpijp moest hij blijvend beademd worden. Verder werd een urinekatheter ingebracht, omdat hij de controle over zijn blaas had verloren. Ruim 3 weken later werd hij overgeplaatst naar Nederland.

Multiresistente bacteriën op de IC

Helaas was hij tijdens zijn verblijf op de Intensive Care-afdeling (IC) in Italië gekoloniseerd geraakt met multiresistente, carbapenem-ongevoelige, gramnegatieve bacteriën: een *Klebsiella pneumoniae* in de darm en blaas en een *Acinetobacter baumanii* in de luchtwegen. In veel IC-afdelingen in Zuid-Europa zijn door het te gemakkelijk langdurig en frequent voorschrijven van antibiotica multiresistente bacteriën ontstaan, die in kwetsbare patiënten en op de IC weten te overleven en niet weg te krijgen zijn.

De consequenties daarvan zijn groot: deze patiënt moest in strikte isolatie in een ziekenhuis worden verpleegd om verspreiding via handen, kleding, machines of instrumenten naar andere patiënten te voorkomen. Daarbij is het frequent afnemen van kweken uit keel en anus bij alle langdurig verpleegde patiënten van belang om te signaleren of er multiresistente bacteriën opduiken en of verspreiding heeft plaatsgevonden. Deze vorm van geïsoleerde verpleging kan men niet aan in een verpleeghuis.

Infectie op infectie op infectie

Voor de behandeling van een eventuele infectie was alleen nog het reserve-antibioticum colistine beschikbaar, dat via een infuus moet worden toegediend en wat nierschade kan veroorzaken. Nieuwe infecties waren te verwachten, omdat een urinekatheter nodig bleef. Dit leidt binnen een aantal dagen tot blaaskolonisatie met darmbacteriën. Die kolonisatie kan bij voldoende uitgroei opnieuw een urinewegontsteking veroorzaken. Verder was het niet mogelijk in het stilstaande slijm van de longen alle bacteriën uit te roeien met antibiotica, zodat een nieuwe longontsteking een reële kans was. Herhaalde behandeling met colistine kan tot resistentie ertegen leiden, waardoor ook deze infecties onbehandelbaar worden. Dankzij de strikte maatregelen hebben de multiresistente bacteriën van de man zich niet verder verspreid op de IC. Helaas is de patiënt wel overleden aan de gevolgen van de dwarslaesie.

Handhygiëne voor en na elk patiëntcontact speelt een grote rol bij het voorkomen van verspreiding van multiresistente bacteriën naar andere patiënten in het ziekenhuis. Dit bij strikte isolatie aangevuld met gebruik van handschoenen, mond-neus-masker en beschermende kleding met lange mouwen die na elk patiëntcontact worden weggegooid.

Wereldwijd actieplan ter bestrijding van antibioticaresistentie

NIENKE VAN DE SANDE-BRUINSMA

In mei 2014 namen de lidstaten tijdens de jaarlijkse vergadering van de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) – World Health Assembly – een belangrijke resolutie aan over de wereldwijde bestrijding van antibioticaresistentie. Een van de belangrijkste acties die de resolutie beschrijft, is de ontwikkeling van een wereldwijd actieplan (global action plan). Een jaar later (2015) werd tijdens de World Health Assembly het global action plan door de lidstaten goedgekeurd. Het doel van het global action plan is om 'zo lang mogelijk te zorgen voor continuering van de succesvolle behandeling en preventie van infectieziekten, met effectieve en veilige geneesmiddelen die aan de kwaliteitseisen voldoen, die op een verantwoordelijke manier worden gebruikt, en die toegankelijk zijn voor iedereen die ze nodig heeft'. Alle lidstaten werden opgeroepen om binnen twee jaar een nationaal actieplan voor antibioticaresistentie op te stellen afgestemd op het global action plan.

Het global action plan geeft de randvoorwaarden om actie te ondernemen tegen antibioticaresistentie en gaat uit van vijf strategische doelstellingen met daaraan gekoppeld de te nemen acties voor de lidstaten, internationale organisaties en de WHO, met inbegrip van de Tripartite Alliance. In deze alliantie werkt de WHO samen met de Voedsel- en landbouworganisatie (FAO) en de Wereldorganisatie voor diergezondheid (OIE) vanuit de One Health-gedachte.

De 5 doelstellingen luiden:

1. Verbeteren van bewustzijn en begrip van antibioticaresistentie door middel van effectieve communicatie, onderwijs en opleiding.
2. Versterken van kennis en bewijsmateriaal door middel van surveillance en onderzoek.
3. Verminderen van het aantal gevallen van besmetting door middel van effectieve sanitaire voorzieningen, hygiëne en preventieve maatregelen tegen infectie.
4. Optimaliseren van het gebruik van antimicrobiële geneesmiddelen in de humane en veterinaire zorg.
5. Ontwikkelen van de economische argumentatie voor duurzame investeringen die rekening houdt met de behoeften van alle landen, en het belang om meer te investeren in nieuwe geneesmiddelen, diagnostische instrumenten, vaccins en andere interventies.

Zo worden lidstaten bijvoorbeeld aangespoord om als onderdeel van hun nationale actieplan, een nationaal surveillancesysteem voor antibioticaresistentie te ontwikkelen of te versterken. Onderdeel van dit systeem is een nationaal centrum dat

Een record aantal van 3000 afgevaardigden was aanwezig op de jaarlijkse vergadering – de 67ste World Health Assembly – van de WHO op 19 mei 2014 in Geneve.

Bestrijding van antibiotica-resistentie is een wereldwijde uitdaging

de mogelijkheid heeft om systematisch gegevens te verzamelen en te analyseren voor een aantal geselecteerde bacteriën en antibioticacombinaties, en ten minste één referentielaboratorium voor het uitvoeren van gevoeligheidstesten om resistente bacteriën te identificeren. Verder wordt aansluiting van het nationale surveillancesysteem aan regionale en wereldwijde surveillancenetwerken gepromoot, zoals het CAESAR-netwerk, EARS-Net, het Latijns-Amerikaanse Antimicrobial Resistance Surveillance Network (ReLAVRA) en het Global Antimicrobial Resistance Surveillance System (GLASS), om informatie te delen en trends te detecteren en te rapporteren. Het surveillancesysteem zou ook de capaciteit moeten hebben om nieuwe opkomende resistenties te kunnen detecteren die een potentiele bedreiging vormen voor de internationale volksgezondheid.

Wereldwijd surveillancesysteem GLASS

Het WHO-rapport 'Antimicrobial Resistance: Global Report on Surveillance' van april 2014 maakt duidelijk dat het noodzakelijk is om nationale surveillance te versterken en een wereldwijd programma voor geharmoniseerd toezicht op antibioticaresistentie in de gezondheidszorg te ontwikkelen en te implementeren. Voor het ontwikkelen van dit wereldwijde surveillanceprogramma heeft de WHO tussen 2012 en 2014 deskundigen geraadpleegd van toonaangevende technische instellingen. Gebaseerd op deze consultaties zijn surveillancestandaarden opgezet voor het ontwikkelen en implementeren van een wereldwijd surveillanceprogramma. Eind oktober 2015 kwamen alle betrokken partijen weer bij elkaar om de implementatie van het WHO Global Antimicrobial Resistance Surveillance System (GLASS) te bespreken, en hoe het beste steun kan worden geboden aan landen om hun deelname aan het GLASS programma te faciliteren.

Hygiënemaatregelen en infectiepreventie

Tevens dringt het global action plan bij de lidstaten aan om het voorkomen van infecties in het algemeen te reduceren met behulp van goede sanitaire voorzieningen en versterkte hygiënemaatregelen en de infectiepreventie en -controle in hun land te versterken. Het eerder genoemde WHO-rapport: 'Worldwide country situation analysis: response to antimicrobial resistance' geeft aan dat nog relatief weinig landen een nationaal infectiepreventieprogramma bezitten. Infectiepreventie en -controleprogramma's zijn essentieel om de verspreiding van resistente organismen te minimaliseren. Een goede basishygiëne beperkt de verspreiding van iedere infectie, ook die van resistente microorganismen. Onderwijs en opleiding in hygiëne en infectiepreventie zouden daarom ook een continu en verplicht kernonderdeel moeten zijn van het curriculum van elke professional in de gezondheidszorg en veterinaire sector, en een onderdeel van hun voortdurende professionele ontwikkeling en registratie of accreditatie.

Naast de infectiepreventie en -bestrijding in de gezondheidszorg, legt het global action plan de nadruk op versterking van de diergezondheid en landbouwpraktijken om antibioticaresistentie te beperken en op het stimuleren van vaccinatie om infecties te verminderen.

Medisch toerisme: ik ga op reis en neem terug...

MEREL LANGELAAR

'Ik ga op reis en neem mee....' Weloverwogen pakt de reiziger zijn koffers. Zeker degene die vertrekt voor een nieuwe heup, om zijn ogen te laten laseren of voor een cosmetische ingreep. Patiënten hebben diverse redenen voor medische zorg in een ander land (kortere wachtlijsten, lagere kosten, prettige bestemming), ontvangende landen zien er brood in. Europese landen, maar ook exotische bestemmingen, richten zich actief op de medische markt. Naar schatting gaan 40.000 patiënten per jaar de grens over. Medisch toerisme is inmiddels een serieus fenomeen.
De vraag is: waar komt de patiënt mee terug? Infecties als complicatie, maar ook: kolonisatie met resistente micro-organismen. Dragerschap, onzichtbaar, maar met alle kans om de patiënt tot last te worden of anderen met dezelfde bacterie te besmetten.

Wat doen we daar aan? Op de algemene bevolking is weinig zicht en interventies zijn niet mogelijk, maar zodra een dergelijke patiënt een zorginstelling in Nederland binnenkomt kan hem gevraagd worden of hij recent in een buitenlandse zorginstelling verbleven heeft. En zo ja, dan kan eventueel dragerschap van een resistent micro-organisme worden vastgesteld en gepaste maatregelen worden genomen. Ook in de fase waarin de uitslag nog niet bekend is maar de zorginstelling wel weet dat de patiënt tot een 'risicogroep' behoort, neemt men al maatregelen: de patiënt kan dan worden afgezonderd van andere patiënten en met de nodige voorzorg behandeld. Deze aanpak is voor de MRSA (methicilline-resistente S. aureus) zeer werkzaam en effectief gebleken. De inspectie ziet er de afgelopen jaren intensief op toe dat de zorginstellingen deze barrière naar behoren opwerpen.

Een belangrijke vraag is nu: werkt deze screening in onze zorginstellingen ook goed voor de andere BRMO, met name de resistente gramnegatieve darmflora, zoals *E.coli* en *Klebsiella spp.*? Het antwoord hierop lijkt ontkennend. Reizigers naar andere landen, ook als ze geen medische zorg ontvangen, komen massaal terug met resistente bacteriën in hun darmen. Zij zijn lang drager van een resistente bacterie maar bij een goede risicoanalyse in een ziekenhuis komen zij niet naar boven als mogelijke risicopatiënt. Zij hebben immers alleen maar gereisd.

Medisch toerisme draagt ongetwijfeld bij aan de import van resistente micro-organismen in ons land. Zorgwekkender is de import van resistente bacteriën door toerisme in algemene zin. Hopelijk zullen aanvullende manieren van screenen er binnenkort voor kunnen zorgen dat ook deze micro-organismen opgemerkt worden aan de poort.

One Health: één wereld, één gezondheid voor mens, dier en milieu

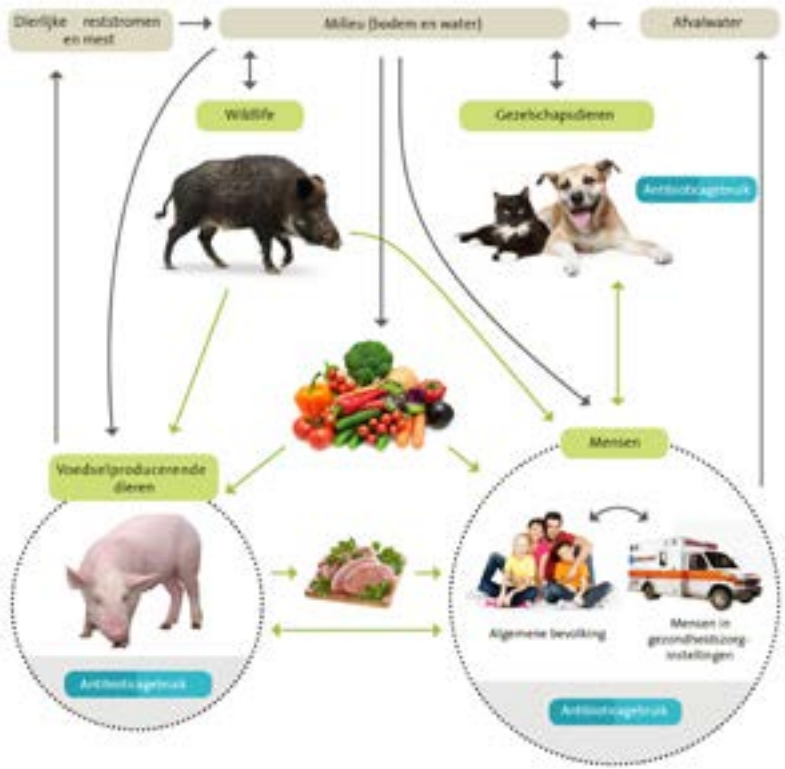
JAAP WAGENAAR, DAVID SPEKSNIJDER EN LUDO HELLEBREKERS

De gezondheid van mens en dier en het milieu wordt bedreigd door bacteriën die resistent zijn tegen antibiotica. De aanpak van dit probleem vereist een integrale One Health aanpak. De One Health-gedachte gaat er vanuit dat mens, dier en hun omgeving geen gescheiden compartimenten zijn. Dit geldt ook voor antibioticaresistentie want (resistente) bacteriën en genen worden voortdurend tussen mens, dier en omgeving uitgewisseld. Zo kan bijvoorbeeld het gebruik van antibiotica bij dieren leiden tot een toename van antibioticaresistente bacteriën bij mensen en in de omgeving. De precieze bijdrage ('attributie') van het gebruik van antibiotica bij dieren aan resistente bacteriën bij de mens, is moeilijk te schatten. Dit komt omdat deze bijdrage per soort antibioticum en per soort bacterie verschillend is. In de discussies over deze attributie worden verschillende getallen genoemd die in principe allemaal juist kunnen zijn voor een bepaalde combinatie van bacterie en antibioticum. Zo ontstaat bij pluimvee door het gebruik van quinolonen-antibiotica resistentie bij de darmbacterie *Campylobacter*. Pluimvee zelf heeft er geen last van, maar bij de mens kan deze bacterie een voedselinfectie veroorzaken via het eten van besmet kippenvlees. Het overgrote deel van quinolonen-resistentie in *Campylobacter* bij de mens wordt toegeschreven aan gebruik in de pluimveehouderij, dat nu sterk aan banden is gelegd. Tegelijkertijd vinden we quinolonen-resistente *Neisseria*-bacteriën die de geslachtsziekte gonorroe veroorzaken en alleen bij de mens voorkomen. In dit geval heeft de resistentie waarschijnlijk alleen verband met het gebruik van quinolonen bij de mens. Op één punt is men het wel eens: de attributie is alles bij elkaar genomen wel meer dan nul.

Toename van resistente bacteriën in mensen, dieren en in de omgeving komt door blootstelling van bacteriën aan antibiotica (selectie) en uitwisseling van die resistente bacteriën tussen mens, dier en omgeving via vele verschillende routes (transmissie).

Het voorzorgsprincipe

Betrokken onderzoekers en beleidsmakers hanteren daarom het 'voorzorgsprincipe': vooruitlopend op precieze informatie over de bijdrage mag geen kostbare tijd verloren gaan en dient actie te worden ondernomen. Deze zienswijze heeft in de afgelopen jaren geleid tot effectieve maatregelen in de Nederlandse veehouderij waarmee het antibioticagebruik ruim gehalveerd is (zie ook de paragraaf over terugdringing van antibioticagebruik in de veehouderij op pg. 49). Deze afname in antibioticagebruik heeft ook geleid tot een afname van resistente bacteriën in de veehouderij.



De overdracht van resistente bacteriën van dieren naar de mens kan onder andere plaatsvinden via het voedsel, via direct contact met dieren of via resistente bacteriën die vanuit de veehouderij in het oppervlaktewater en weiland terechtkomen via bemesting of bijvoorbeeld afvalwater van slachterijen. Het is daarom aannemelijk dat de mens minder wordt blootgesteld aan resistente bacteriën doordat er in een ander compartiment – in dit voorbeeld de dieren – actie is ondernomen. Dit geeft de noodzaak en kracht van een One Health-benadering aan.

Artsen en dierenartsen met elkaar aan tafel

De One Health-benadering gaat er van uit dat mensen werkzaam in de dierhouderij en gezondheidszorg – voor antibioticaresistentie vooral artsen, dierenartsen en veehouders – kennis hebben van, en begrip hebben voor, elkaars activiteiten en belangen en op die manier komen tot breed gedragen oplossingen voor gezamenlijke problemen. Nederland loopt hierin voorop wat betreft de samenwerking tussen artsen en dierenartsen. Dit komt onder meer doordat er in het verleden diverse ernstige infectieziekten zijn opgedoken waarbij mens en dier direct met elkaar te maken hadden. De vogelgriep in 2003 bijvoorbeeld en de uitbraak van Q-koorts in 2007 en de daarop volgende jaren, waarbij mensen ernstig ziek werden door een bacterie afkomstig van geiten. Ook de ontdekking dat de methicilline-resistente *Staphylococcus aureus* (ziekenhuisbacterie) op grote schaal voor bleek te komen in varkens en vleeskalveren en dat veehouders daarmee besmet raakten, kwam uitgebreid in het nieuws. Al deze problemen hebben uiteindelijk geleid tot een intensieve samenwerking tussen artsen en dierenartsen die verankerd is in formeel regulier overleg.

Samen op resistente bacteriën jagen

Ook voor de toekomst biedt de One Health-benadering uitkomst voor bestrijding van antibioticaresistentie bij dier en mens. Eén van de gevaren die we uit het buitenland op ons af zien komen zijn bacteriën die zelfs resistent zijn tegen antibiotica die artsen als allerlaatste redmiddel gebruiken bij patiënten die een infectie hebben met multiresistente bacteriën. Voorlopig circuleren deze bacteriën nog in het buitenland en worden ze bij hoge uitzondering bij mensen in Nederland aangetroffen. Het gevaar is echter dat deze resistente bacteriën van de mens op dieren overgaan. Dit keer is de mens de potentiële besmettingsbron voor het dier. Als zo'n 'superbacterie' zich verspreidt in de veehouderij en vervolgens weer overspringt naar mensen zijn de gevolgen niet te overzien. Daarom wordt in Nederland surveillance uitgevoerd bij mensen en dieren om eventuele besmettingen vroegtijdig op het spoor te komen en te kunnen indammen. Ook hier zitten artsen en dierenartsen met elkaar aan tafel, want uiteindelijk jagen we op dezelfde resistente bacteriën en is het voor een effectieve bestrijding zeer relevant elkaar precies op de hoogte te houden over wie wat waar heeft gevonden.

De One Health-benadering heeft in Nederland zichtbaar z'n vruchten afgeworpen in de aanpak van antibioticaresistentie. Andere landen in Europa en ook daarbuiten kijken met respect naar wat er in Nederland is bereikt in de veehouderij en hoe men daar van kan leren. Zo is One Health zowaar een Nederlands exportproduct geworden.

Volg de patiënt: de natuurlijke zorgregio

ALEX FRIEDRICH

Zorg zoals we deze vandaag de dag kennen, inclusief de chirurgie, transplantatie en oncologie, zou ondenkbaar zijn zonder werkzame antibiotica. Maar door de toename van bijzonder resistente microorganismen (BRMO) kunnen bepaalde ziekenhuisinfecties moeilijk of zelfs onbehandelbaar worden. Resistentie is met name een probleem voor kwetsbare patiënten en de individuele ziekenhuizen zijn hiervoor verantwoordelijk. Het is dus essentieel om de verspreiding van antibioticaresistentie tegen te gaan.

Antibioticaresistentie volgt de patiënt

Maatregelen voor het vroegtijdig opsporen van resistente bacteriën en het voorkomen van verspreiding worden vooral binnen de muren van individuele ziekenhuizen uitgevoerd. Maar een ziekenhuis is geen eiland. Resistente bacteriën verplaatsen zich helaas ook tussen ziekenhuis, verpleeghuis of revalidatiecentrum. Zo kan het resistentieprobleem van de ene instelling ook het probleem van de anderen worden. Zeker omdat patiënten resistente bacteriën ongemerkt bij zich kunnen dragen en zo voor ongemerkte verspreiding kunnen zorgen.

Door het Universitair Medisch Centrum Groningen is in samenwerking met het RIVM onderzoek gedaan hoe deze patientenstromen in Nederland lopen. Dit geeft een nieuwe kijk op het zorgnetwerk met 'natuurlijke zorgregio's' waarbinnen patiënten veelvuldig worden uitgewisseld volgens een voorspelbaar patroon. Uiteraard verandert dit in de tijd. Vergelijkbare structuren zijn waargenomen in de Verenigde Staten, Engeland, Duitsland en Italië. Deze zorgnetwerken ontstaan dus bijna op natuurlijke wijze.

Regionale zorgnetwerken voor bestrijding en surveillance

Resistente bacteriën verspreiden zich vooral binnen deze regio's. Het pleidooi is de preventiemaatregelen dan ook vooral in dit natuurlijke, regionale zorgnetwerk toe te passen. Dit betekent dat screening op resistente organismen, isolatie van besmette patiënten en uitbraakanalyses regionaal zouden moeten worden geïmplementeerd. Als de maatregelen samenhangend in een dergelijk zorgnetwerk plaatsvinden kunnen de verschillende ziekenhuizen elkaar versterken. Die grote samenhang in preventiebeleid in ziekenhuizen is ook een van de belangrijkste redenen voor het succes van het Nederlandse beleid voor bestrijding van MRSA.

Op die manier zijn niet alleen de ziekenhuizen maar ook de regionale zorgnetwerken verantwoordelijk voor de beste en veiligste zorg. Dit betekent eveneens dat niet elke zorginstelling of laboratorium in een zorgregio meer alles hoeft aan te bieden, terwijl toch het complete spectrum van kennis, ervaring en technologie in elke zorgregio beschikbaar blijft. De kwaliteit en veiligheid blijven zo gewaarborgd.

Deze natuurlijke zorgnetwerken kunnen de basis vormen voor Regionale Preventieteams om BRMO te bestrijden, iets waarin het CIb/RIVM een belangrijke coördinerende rol in kan vervullen zodat er geen zorginstellingen buiten de regio's vallen en de regio's van elkaar kunnen leren. Zo kunnen ook in de toekomst complexe operaties en zorg nog veilig uitvoerbaar en betaalbaar blijven.

De natuurlijke zorgregio's in Nederland. Binnen een regio wisselen zorginstellingen veel meer patiënten uit dan tussen de regio's onderling.

Leve(n)de richtlijnen!

AURA TIMEN EN DESIRÉE BEAUJEAN

Al twintig jaar is de Landelijke Coördinatie Infectieziektebestrijding (LCI) van het RIVM verantwoordelijk voor de ontwikkeling en implementatie van richtlijnen over infectieziektebestrijding in de openbare gezondheidszorg. Dit betreft onder andere instellingen voor kleinschalige woonvormen waar de medische coördinatie door de huisarts wordt uitgevoerd, maar ook thuiszorgorganisaties, (medische) kindercentra, consultatiebureaus en gehandicaptenzorg.

De richtlijnen van de LCI zijn in eerste instantie bedoeld voor GGD-medewerkers, maar kunnen ook behulpzaam zijn voor bedrijfsartsen, huisartsen en medisch specialisten betrokken bij de infectieziektebestrijding.

Er zijn inmiddels ruim honderd LCI-richtlijnen infectieziektebestrijding (www.rivm.nl/richtlijnen). Elke LCI-richtlijn heeft een vaste opbouw en bevat onder meer informatie over het ontstaan en de ontwikkeling van de infectie, verwekker, ziekteverschijnselen, diagnostiek, besmettelijkheid, behandeling en meldingsplicht. Om de richtlijnen zo goed mogelijk te laten aansluiten bij de dagelijkse praktijk, leveren veel professionals met diverse achtergronden in alle fasen van de ontwikkeling, goedkeuring en implementatie van de richtlijn hun bijdrage.

De richtlijnen worden elke vijf jaar herzien. Maar als ontwikkelingen in de dagelijkse praktijk of in de wetenschap daar aanleiding toe geven, worden de richtlijnen tussendoor gewijzigd. Dit zorgt ervoor dat de LCI-richtlijnen, levende richtlijnen zijn die inspringen op de actualiteit.

Hoe laat je de richtlijn leven?

Het begrip 'levende richtlijnen' omvat meer dan het actueel houden van de kennis. Een richtlijn, hoe goed en actueel ook, implementeert zichzelf niet. Richtlijnen leven pas als de professionals deze gebruiken, als de patiënten door de toepassing hiervan beter worden en als er een continue dialoog bestaat tussen gebruikers in de praktijk en de opstellers. De LCI heeft daarom een 24-uursbereikbaarheid voor professionals die willen overleggen over een bepaalde infectieziekte. Deze interactie geeft inzicht in hoe de richtlijnen in de praktijk gebruikt worden en de mogelijkheid om de richtlijnen direct aan te passen of grondig te herzien.

Bij het opstellen van een richtlijn om de verspreiding van bijzonder resistente micro-organismen (BRMO) te voorkomen is het bundelen van multidisciplinaire expertise van groot belang. Zo is de LCI-richtlijn 'Bijzonder Resistente Microorganismen in de openbare gezondheidszorg' opgesteld door vertegenwoordigers van GGD'en, specialisten in ouderengeneeskunde, het Nederlands Huisartsen Genootschap, de brancheorganisatie voor zorgondernemers Actiz, de Vereniging Gehandicaptenzorg Nederland, De Werkgroep Infectiepreventie, de Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie en de Vereniging voor Hygiëne en Infectiepreventie in de Gezondheidszorg.

Levende richtlijnen in de praktijk

Ondanks al deze zorgvuldigheid en multidisciplinaire aanpak, is de toepassing in de soms complexe

dagelijkse praktijk niet altijd even makkelijk, zoals blijkt uit onderstaande casus.

Een meervoudig gehandicapte jongen is drager van VRE (vancomycine-resistente Enterococcus faecium) in de darmen. Hij bezoekt een speciale school waar nog meer kinderen met onderliggend lijden zitten. Hij is incontinent en wordt door een verpleegkundige verzorgd in een ruimte die ook gebruikt wordt voor andere kinderen. Zijn broertje is ook lichamelijk gehandicapt en afhankelijk van de zorg van de moeder. De jongen werd onderzocht op dragerschap omdat er sprake was van een lokale uitbraak tijdens zijn laatste ziekenhuisopname.

De GGD vraagt aan de LCI-helpdesk welke maatregelen nodig zijn om de verdere verspreiding van deze bacterie naar de kinderen op school en het broertje thuis te voorkomen en wanneer deze maatregelen te stoppen.

De vraag is of dragerschap van VRE bij dit kind een risico vormt voor de andere kinderen op deze speciale school en in de thuissituatie en of, analoog aan het beleid in ziekenhuizen, andere kinderen gescreend zouden moeten worden. Een complicerende factor hierbij is dat de andere kinderen ook lichamelijke en verstandelijke beperkingen hebben waarvoor zij regelmatig een polikliniek bezoeken.

De kans op verspreiding van BRMO in de openbare gezondheidszorg (OGZ) is aanzienlijk kleiner dan binnen zorginstellingen door de lagere antibioticadruk en andere zorgbehoeften. Vandaar dat in de richtlijnen voor de OGZ, voor de meeste BRMO, minder vergaande maatregelen worden geadviseerd dan in het ziekenhuis, waar zeer kwetsbare patiënten worden opgenomen.

Deze afwegingen zijn van belang voor het advies. De richtlijn voor de OGZ adviseert geen aanvullende maatregelen bij dragers van VRE en dus ook geen verdere screening, omdat dragerschap van VRE slechts zeer sporadisch wordt aangetoond buiten het ziekenhuis en geen gevolgen heeft voor de drager en zijn omgeving.

Conform de richtlijn BRMO in de OGZ adviseert de LCI-helpdesk in deze casus geen beperkingen ten aanzien van het bezoeken van de school en deelname aan gezamenlijke activiteiten. Wel worden de algemene hygiënische maatregelen aangescherpt tijdens het verlenen van zorg als er kans is op contact met uitscheidingsproducten (zoals een eigen aankleedkussen en dit na ieder gebruik desinfecteren). Dit geldt ook voor de moeder. Hoewel vervolgscreening geen deel uitmaakt van het beleid in de OGZ, wordt dit bij dit kind wel geadviseerd, aangezien de kans groot is dat de jongen in de toekomst weer in het ziekenhuis opgenomen zou kunnen worden en omdat dragerschap van VRE over het algemeen weken tot maanden kan duren.

Hoe compleet en onderbouwd ook, richtlijnen moeten soms aangepast worden aan de lokale situatie, waarbij uitmaakt of de drager zich in of buiten een ziekenhuis bevindt. Kortom, een richtlijn is geen kookboek, maar een verzameling van kennis die met verstand gebruikt moet worden. Leve de richtlijnen, maar blijf nadenken!

Antibioticaresistentie krijgt weer de aandacht die het verdient. De zoektocht naar nieuwe wondermiddelen, innovatieve alternatieven en snelle diagnostiek is op gang. Maar is het ook genoeg?

5

Antibiotica-resistentie staat weer op de agenda

Het sombere toekomstbeeld waarin door resistente bacteriën simpele infecties niet meer te behandelen zijn en complexe medische behandelingen onveilig, is op zich niet onrealistisch. Maar er is hoop. Nadat de wetenschap jarenlang heeft aangegeven dat antibioticaresistentie een probleem is dat meer aandacht verdient, lijkt er nu sprake te zijn van een omslagpunt. De Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) heeft het onderwerp hoog op de agenda gezet, minister Schippers van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) heeft het tot speerpunt van haar beleid benoemd en de Europese Commissie roert zich ook. Onderzoeksprogramma's gaan van start, en zelfs de industrie laat, al is het nog mondjes maat, van zich horen.

Resistentie weer onderwerp van onderzoeksprogramma's

DUNJA DREESENS

Het resistentieprobleem vraagt om een brede aanpak, niet alleen binnen de biomedische wetenschap maar ook daarbuiten. Er zijn nog veel vragen te beantwoorden, bijvoorbeeld over het ontstaan van resistentie, hoe resistente bacteriën zich verspreiden en wat de gevolgen daarvan zijn voor mens, dier en omgeving. Ook is nog onduidelijk wat de rol is van gedrag in het voorschrijven en gebruiken van antibiotica, en of dat gedrag bijvoorbeeld bij te sturen is. Onderzoekers uit verschillende wetenschappelijke disciplines zoals medisch-microbiologen, (bio)farmaceutische wetenschappers, gedragsdeskundigen, economen en milieudeskundigen werken samen om deze vragen te beantwoorden. Zo onderzoeken medisch-microbiologen manieren waardoor bacteriën weer gevoelig worden voor bestaande antibiotica, en welke mechanismen een rol spelen in het ontstaan van de verminderde gevoeligheid voor antibiotica. Terwijl chemici en microbiologen zoeken naar nieuwe antibiotica en alternatieven. Door betere en snellere diagnostische testen te ontwikkelen, kunnen artsen vlotter bepalen of er sprake is van een virale of bacteriële infectie, en de behandeling hierop afstemmen,

zeker wanneer blijkt welke (resistente) bacterie de infectie veroorzaakt. Om dit te realiseren worden richtlijnen en protocollen ontwikkeld. Helaas blijkt uit onderzoek dat de toepassing hiervan nog steeds te wensen overlaat. Dit geldt tevens voor de toepassing van beschikbare testen. Testen zijn vaak duurder dan een antibioticakuur, en de verzekeraar vergoedt niet altijd de duurdere test, maar wel de kuur. Daarnaast speelt gedrag een rol. Niet alleen dat van de te snel voorschrijvende arts en zijn claimende patiënt, maar ook dat van de dierenarts en veehouder die bijvoorbeeld antibiotica onnodig preventief inzetten en als groeibevorderaar (dit laatste is sinds 2006 verboden in Nederland maar in andere landen nog staande praktijk). Hiervoor is kennis kennis nodig van gedragswetenschappers en economen.

Bovenstaande voorbeelden maken duidelijk dat het probleem van de antibioticaresistentie uit meerdere componenten bestaat, die op de een of andere manier met elkaar samenhangen. Dit pleit voor een zogenoemde integrale benadering, oftewel een brede aanpak waarin alle disciplines samenwerken.

Het onderzoek naar resistentie en de ontwikkeling van nieuwe antibiotica worden door de overheid gestimuleerd met subsidieprogramma's.

Onderzoeksprogramma's in Nederland

Om de verschillende onderliggende vragen van antibioticaresistentie te beantwoorden, heeft VWS in 2009 aan de Nederlandse organisatie voor gezondheidsonderzoek en zorginnovatie (ZonMw) opdracht gegeven onderzoek naar antimicrobiële resistentie (AMR) te financieren met een budget van 14,7 miljoen euro. Het doel is het bevorderen van de ontwikkeling van nieuwe middelen en methoden om resistentie te voorkomen. Het onderzoeksprogramma loopt tot 2018.

De eerste (tussen)resultaten druppelen binnen. Zo ontdekten onderzoekers dat internationaal reizen een groot effect heeft op de samenstelling van de darmflora. Na terugkomst was het percentage multiresistente darmbacteriën (ESBL-E) van de reizigers gestegen van 6,2 naar 35,9 procent. Deze 'buitenlandse' bacteriën kunnen vervolgens ook thuisblijvers koloniseren. Voor een andere resistente bacterie MRSA is dit al aangetoond bij terugkeer thuis naar de niet meereizende medebewoners.

Verder is er gekeken naar het voorschrijven van antibiotica bij dieren in de veehouderij, het effect van een 'uitgesteld' recept bij de huisarts en hoe bepaalde enzymen als aangrijpingspunt voor nieuwe antibiotica kunnen dienen.

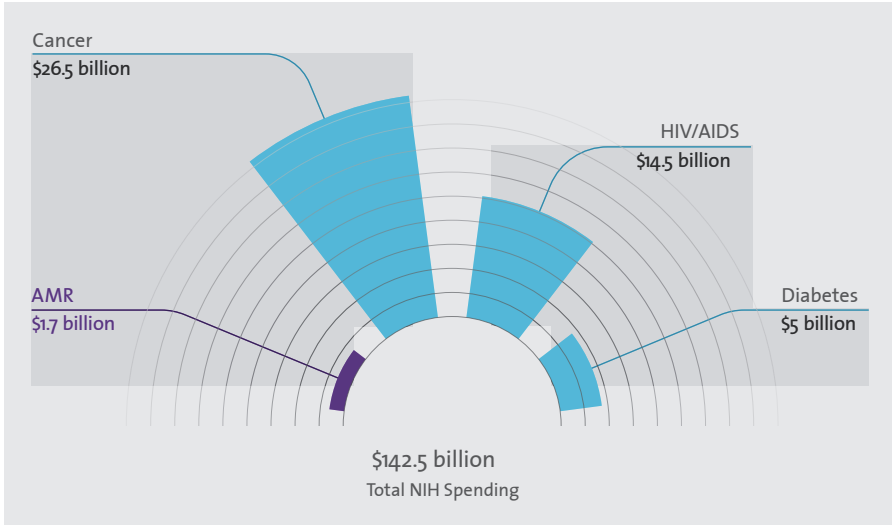
In het vervolgprogramma van ZonMw zal de focus iets verschuiven. Zo zal het onderwerp waarschijnlijk antibioticaresistentie worden, wat betekent dat onderzoek naar schimmels en virussen geen onderdeel meer uitmaakt van het programma. Daarnaast zullen de onderzoeksthema's breder zijn dan alleen medisch-biologisch. Zo is er aandacht voor het governance-vraagstuk,

waarbij het gaat om het toekennen van verantwoordelijkheden en rollen bij de aanpak van een resistentieprobleem, zoals het lokaliseren van een besmettingshaard (denk aan het voorval met de EHEC (*Enterohemorragische Escherichia coli*)-bacterie in Duitsland in 2011). Ook het beter betrekken van alfa- en gammawetenschappen voor de gedragscomponenten en socio-economische aspecten is nieuw. Het vervolgprogramma zal deelname aan het Joint Programming Initiative on Antimicrobial Resistance (JPIAMR) continueren. Dit onderdeel betreft de internationale samenwerking op het terrein van onderzoek naar AMR. Naast dit ZonMw-programma besteedt het programma Goed Gebruik Geneesmiddelen (gestart in 2011) aandacht aan de juiste toepassing van antibiotica. Hiervoor is structureel 1 miljoen euro per jaar beschikbaar.

Behalve door ZonMw gefinancierd onderzoek, beschikken universiteiten en andere instituten als het RIVM over eigen geldstromen die ook ingezet worden voor AMR-onderzoek.

Onderzoek naar antibioticaresistentie beperkt zich niet tot de biologie- en geneeskundefaculteiten, ook andere vakgroepen en technische universiteiten doen een duit in het zakje. Bijvoorbeeld de wetenschappers van het Kavli Institute of Nanoscience van de TU Delft die ontdekten dat bacteriën omgevingen kunnen koloniseren waar dodelijke hoeveelheden antibiotica zijn, zonder resistent te worden. Dit lukte alleen wanneer de bacteriën in grote groepen opereerden. Het mechanisme dat bacteriën in staat stelt dit gedrag te vertonen en te overleven moet nog worden uitgezocht.

Een andere financieringsbron voor antibioticaonderzoek is het Partnership van technologiestichting STW en DSM Animal Nutrition and Health. Het Partnership-programma richt zich op innovatief en toepassingsgericht onderzoek naar het terugdringen van (preventief) antibioticagebruik in diervoeding. In de veeteelt krijgen dieren



De totale uitgaven van het Amerikaanse gezondheidsinstituut NIH (National Institutes of Health) aan onderzoek in 2010-2014 bedroegen 142,5 miljard dollar. 1,7 miljard daarvan was voor onderzoek naar antibioticaresistentie.

preventief antibiotica om vooral maagdarmproblemen met onvolledig verteerd eiwit te voorkomen. STW-DSM stellen 2,775 miljoen euro beschikbaar voor onderzoeksvoorstellen op het gebied van darmgezondheid van pluimvee en varkens en de effecten van diervoeding daarop.

Europese samenwerking en afstemming

Het resistentievraagstuk blijft niet beperkt tot Nederland. Het is een wereldwijd probleem, al verschillen de aspecten misschien per land en is het probleem in Nederland nog niet zo groot als in andere landen. Maar de druk van buiten neemt toe. Dit is dan ook de reden dat 16 Europese landen samen met Israël, Turkije en Canada het initiatief genomen hebben op dit gebied meer samen te werken. Deze samenwerking vindt vooral plaats op onderzoeksgebied (*www.jpiamr.eu*). Dit houdt in dat nationale onderzoeksbudgetten bij elkaar gevoegd worden zodat grootschaliger onderzoek kan plaatsvinden, er samenwerking ontstaat tussen de onderzoeksinstituten van verschillende landen en kennis uitgewisseld wordt. Tevens wordt getracht de onderzoekspro-

Supersnelle testen

HANS VAN LEEUWEN EN ED KUIJPER

De standaardmethode voor herkenning van resistente bacteriën is wondvocht, bloed of urine van de patiënt af te nemen en te kijken of het aantal bacteriën toeneemt in aanwezigheid van verschillende antibiotica. Vermeerderen de bacteriën zich dan zijn ze resistent. De wachttijd voor dit resultaat is gemiddeld 20-24 uur. De groeisnelheid van de bacterie vormt dus een belemmering voor een snelle herkenning van antibiotica-resistentie. Om toch al met de behandeling te kunnen beginnen zal de arts de patiënt vaak een antibioticum voorschrijven voor een veronderstelde antibioticagevoelige ziekteverwekker. Na een dag of twee zullen de laboratoriumresultaten bevestigen of dat vermoeden juist was. Innovatieve technieken, die de stap met bacteriegroei overslaan, kunnen dit analyseproces te versnellen. Op dit moment worden moleculaire technieken die resistentiegenen detecteren het meest gebruikt in de medisch microbiologische laboratoria.

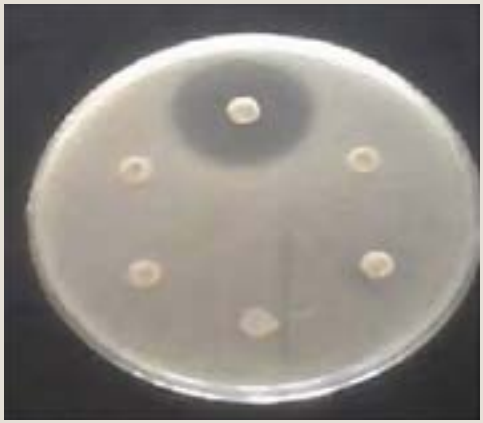
Nieuwe generatie massaspectrometers

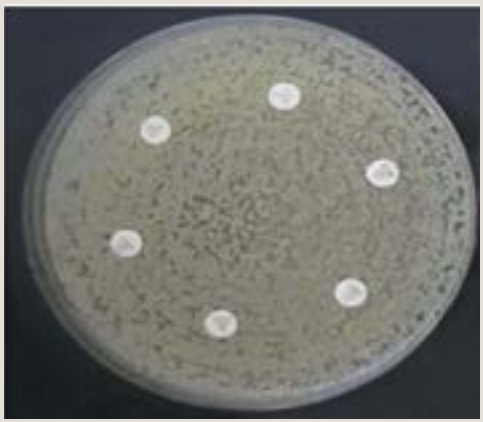
Een techniek die de laatste jaren succesvol wordt toegepast in de medische microbiologie voor de diagnostiek van bacteriële infecties, heet MALDI-TOF MS (*Matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight massa spectrometry*). Hiermee kan snel en betrouwbaar een bacterie worden geïdentificeerd op grond van zijn specifieke eiwitpatroon. Inmiddels gebruikt meer dan 80 procent van de microbiologische laboratoria in Nederland deze techniek.

Speciale software kan het eiwitpatroon snel analyseren en vergelijken met een internationale databank om zo de eiwitsamenstelling van de bacterie tot in detail te doorgronden. Nieuwe, zeer gevoelige massaspectrometers ('nieuwe generatie') kunnen bacteriële enzymen die antibiotica afbreken al binnen een paar uur detecteren. Zelfs de afbraak of verandering van een antibioticum door een bacterie en het al dan niet binnendringen van antibiotica in een bacteriecel kunnen dan snel gemeten worden.

Massaspectrometrie is een relevante techniek aan het worden in de klinische microbiologie en biedt nieuwe mogelijkheden voor snellere en effectievere diagnostiek van infecties met resistente bacteriën. Voordat de nieuwe generatie technieken in ziekenhuizen en klinieken een vaste plek vinden, is nog wel een aantal inspanningen

Techniek om antibiotica-afbrekende enzymen aan te tonen met CE-MS (capillaire elektroforese - massaspectrometrie) analyse bij in kweek gebrachte bacteriën.





Boven; De geïsoleerde bacterie is nog gevoelig voor 1 antibioticum. Dat is te zien aan het doorzichtige gebied rond het antibioticatabletje waar de bacterie niet kan groeien. Onder: de bacterie is ongevoelig voor alle geteste antibiotica.

vereist, omdat de hiervoor benodigde kennis veel routinelabs overstijgt. Samenwerking tussen deskundigen in de massaspectrometrie en microbiologen is hiervoor noodzakelijk. In het Leiden Universitair Medisch Centrum is deze samenwerking inmiddels gestart.

Europa en Nederland steunen onderzoek naar resistentiebestrijding

grammering tussen de verschillende landen op elkaar af te stemmen.

In 2014 is hiervoor de strategische onderzoeksagenda gepresenteerd. Deze beschrijft 6 gebieden waar volgens JPIAMR in samenhang op ingezet zou moeten worden om het resistentieprobleem aan te pakken. De eerste subsidieronde van 13,8 miljoen euro heeft inmiddels plaatsgevonden. Het onderwerp van deze ronde is: InnovaResistance: Innovatieve methoden tegen antibioticaresistentie. Hierin is Nederland met drie projecten vertegenwoordigd: REBEL, NAPCLI en noTBsec. Het project REBEL (REpotentiating BEta Lactam antibiotics) bekijkt in hoeverre natuurlijke producten afkomstig van planten kunnen dienen als nieuwe bronnen voor beta-lactamaseremmers; dit is nog veelal onverkend terrein. Het NAPCLI-project onderzoekt nieuwe methoden om bacteriële celwandsynthese te remmen, en het noTBsec-project kijkt naar nieuwe strategieën voor tuberculosebestrijding. Ook de resultaten van deze projecten worden in 2018 verwacht.

Eind 2015 kent JPIAMR de subsidies toe voor de tweede ronde met als onderwerp onder andere onderzoek naar herbestemming van in onbruik geraakte antibiotica. Het beschikbare budget bedraagt circa 8 miljoen euro. Tegelijkertijd start eind 2015 de derde subsidieronde waarvoor ongeveer 20 miljoen euro beschikbaar is. Deze omvangrijkere ronde richt zich op onderzoek naar selectiedynamiek en overdracht van resistentie. Nederland draagt aan beide rondes financieel bij en dat betekent dat Nederlandse instituten subsidies mogen aanvragen.

De Europese Unie laat zich eveneens niet onbetuigd. De Europese Commissie heeft AMR als prioriteit aangeduid en het initiatief IMI in het leven geroepen (*www.imi.europa.eu*). Het Innovative Medicines Initiative (IMI) is bedoeld om de ontwikkeling en beschikbaarheid van innovatieve geneesmiddelen te versnellen, met name in

gebieden waar een onvervulde medische en sociale behoefte bestaat. Het doet dit door het bevorderen van samenwerking tussen sleutelpartijen in gezondheidszorgonderzoek, zoals universiteiten, industrie, midden- en kleinbedrijf, patiëntenorganisaties en toezichthouders op geneesmiddelen. Het IMI bestaat uit een samenwerking van de Europese Unie en de Europese farmaceutische industrie (EFPIA) en beschikt over een budget van € 3,3 miljard voor de periode 2014-2024.

Ondanks dit enorme bedrag en de andere beschikbare onderzoeksgelden bij ZonMw en JPI-AMR, vindt de onderzoekswereld dat dit ontoereikend is. Zeker gelet op de ernst van de kwestie, en vergeleken met andere gebieden zoals kanker waar 800 trials lopen, terwijl er voor AMR-onderzoek 41 trials staan geregistreerd.

Antibioticaresistentie weer onderdeel van beleidsagenda's

■ DUNJA DREESENS

Onderzoeksresultaten worden niet alleen gebruikt voor de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen of richtlijnen, maar ook in overheidsbeleid en wetgeving. Een duidelijk voorbeeld hiervan is het beleid door het ministerie van Economische Zaken in 2009 ingezet om het relatief hoge antibioticagebruik in de veehouderij terug te dringen. Vanzelf gaat dat niet, ook al is er nog zo veel kennis. Ook minister Schippers van VWS heeft antibioticaresistentie hoog op de agenda staan. Geen kans laat ze onbenut om het onderwerp onder de aandacht te brengen. Hierin trekt ze op met de ministeries van Economische Zaken, en Infrastructuur en Milieu.

Recent heeft het ministerie van VWS samen met de andere ministeries in een brief aan de Tweede Kamer uiteengezet welke aanpak zij nastreeft op het gebied van antibioticaresistentie. In de brief licht het ministerie toe dat internationale samenwerking prioriteit krijgt, omdat antibioticaresistente bacteriën zich immers niet aan landsgrenzen houden. Volgens het ministerie is in Nederland zelf ook nog veel werk te verzetten. De aanpak van antibioticaresistentie richt zich daarom op alle terreinen waar de gezondheid van mensen wordt bedreigd door antibioticaresistente bacteriën: zorg, dieren, voedsel en milieu. Deze integrale, vanuit de volksgezondheid ingezette aanpak heet de One Health-benadering. In Nederland leggen de ministeries de nadruk in de aanpak op de zorg en de veehouderij.

Hieraan wordt onder meer vormgegeven door het oprichten van regionale samenwerkingsnetwerken. De bedoeling hiervan is door betere samenwerking tussen zorginstellingen en zorgsectoren de resistentie te beheersen. Patiënten

komen immers tijdens hun behandeling vaak met meerdere partijen in aanraking. In de veehouderij wordt het huidige beleid voortgezet: het antibioticagebruik verder terugdringen en afzien van het toedienen van zogenoemde laatste redmiddel-antibiotica. Daarnaast wordt er strenger gelet op het gebruik van voor de volksgezondheid cruciale antibiotica in andere diersectoren dan de (intensieve) veehouderij, bijvoorbeeld bij gezelschapsdieren, zoals de hond, kat en cavia.

Naast zorg en veehouderij bestaat er ook aandacht voor voedsel(veiligheid). Onbekend is op welke wijze voedsel bijdraagt aan het resistentievraagstuk. Op dit onderdeel zet Nederland dan vooral in op 'verdergaande monitoring en onderzoek'. De resultaten hiervan wil het ministerie ook op internationaal niveau delen zodat de overdracht van resistente bacteriën via voedsel vermindert. Bovendien onderkent de regering dat de Nederlandse bevolking niet mag ontbreken in de aanpak van antibioticaresistentie. Zij zal daarom met campagnes trachten het Nederlandse publiek meer kennis en bewustwording bij te brengen over het gebruik en de werking van antibiotica.

Europees op de agenda

In de eerste helft van 2016 is Nederland voorzitter van de Europese Unie. Dit biedt kans om internationaal meer aandacht te vragen voor de resistentieproblematiek. Zo organiseert het ministerie van VWS tijdens het voorzitterschap hierover een ministeriële bijeenkomst. Aan deze bijeenkomst nemen de ministers van Volksgezondheid, Economische Zaken/Landbouw, en Milieu van de Europese lidstaten deel. Tevens schuiven experts aan. De wens is om consensus te bereiken over surveillance van resistente bacteriën en antibioticagebruik in de humane gezondheidszorg.

Suske en Wiske moeten helpen in de strijd tegen antibioticaresistentie. Minister Schippers laat een speciale uitgave van de klassieke Vlaamse strip leggen in de wachtkamers van alle huisartsen in Nederland. De speciale uitgave van Suske en Wiske is er gekomen op initiatief van de Belgische Commissie voor de Coördinatie van het Antibioticabeleid.

Daarnaast staat reductie en verbod van het gebruik van cruciale antibiotica bij dieren op de agenda, zoals het laatste redmiddel-antibiotica carbapenem. Dit valt mooi samen met de daarover lopende EU-wetgevingstrajecten. Tot slot komen ook nog de onderwerpen voedselveiligheidsaspecten, toelating van nieuwe antibiotica en witte vlekken op het gebied van ontwikkeling van nieuwe antibiotica en alternatieven voor antibiotica aan de orde tijdens de bijeenkomst.

Verder is Nederland betrokken bij de zogenoemde Global Health Security Agenda. Dit is een initiatief van de VS met als doel wereldwijd uitbraken van infectieziekten te voorkomen en te bestrijden, ongeacht of deze onbedoeld of intentioneel (bio-terrorisme) ontstaan zijn. Ons land is vooral actief op de onderwerpen antibioticaresistentie en zoönosen, en werkt in dat verband aan de versterking van het antibioticabeleid in landen waar dit nog onvoldoende van de grond komt.

Het investeren door de Europese Unie in een initiatief als IMI, vloeit voort uit EU-beleid. In 2011 heeft de Europese Unie een Actieplan tegen antibioticaresistentie opgesteld. Ook zij hanteren de One Health-aanpak, en onderkennen dat niet alleen de medische en biologische sectoren bij het probleem betrokken moeten worden. Zij richten zich op coördinerende maatregelen op alle relevante terreinen om de resistentie te kunnen indammen en antibiotica doeltreffend te houden. Hiervoor is volgens de unie zowel de inzet en toewijding van de lidstaten als alle betrokkenen, inclusief artsen en andere

gezondheidswerkers, apothekers, dierenartsen en het grote publiek noodzakelijk. De Europese Commissie zet hierbij in op verantwoord gebruik van antibiotica, zowel bij mensen als bij dieren, en op het voorkomen van microbiële infecties en de verspreiding ervan. Verder is er aandacht voor de ontwikkeling van nieuwe effectieve antibiotica of alternatieven. Tot slot zet de Europese Unie in op verbeterde communicatie, onderwijs en opleiding.

Bovendien besteedt de unie in haar programma's als het Zevende Kaderprogramma voor Onderzoek en Technologische Ontwikkeling (FP7) en Horizon2020 aandacht aan de problematiek van de antibioticaresistentie. Deze programma's zijn het belangrijkste financieringsinstrument voor onderzoek. Het FP7-budget bedroeg 50,5 miljard euro; Horizon2020 dat nu loopt beschikt zelfs over 80 miljard euro. Het IMI wordt uit deze fondsen gefinancierd. En ook JPIAMR ontvangt een bijdrage, enerzijds voor de coördinatie van het initiatief en een bijdrage voor de eerder genoemde derde ronde (maximaal 7 miljoen euro). De zogenoemde EU-research infrastructures – faciliteiten, middelen en diensten die door de wetenschap gebruikt kunnen worden ten behoeve van toponderzoek – waarvan sommige, zoals BBMRI (Biobanking and Biomolecular Resources Research Infrastructure) van belang zijn voor de resistentieproblematiek, ontvangen eveneens gelden van FP7. De Europese Unie probeert ook via nieuwe wegen innovatieve onderzoeksvoorstellen te ontvangen. Zo stelt zij een Horizonprijs van 1 miljoen euro ter beschikking voor het beste voorstel voor een snelle diagnostische test die onderscheid maakt tussen bovenste luchtweginfecties die wel of geen behandeling met antibiotica behoeven.

Internationaal op de agenda

Nog een treetje hoger. In 2011 heeft de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) een lijst van ziekten opgesteld waarvoor dringend geneesmiddelen ontwikkeld moeten worden. In de geactualiseerde lijst van 2013 staat antibioticaresistentie bovenaan. Dit heeft ertoe geleid dat de WHO een Global Action Plan on Antimicrobial Resistance heeft opgesteld. Dit plan is op 28 mei 2015 door de General Assembly van de WHO aangenomen. Het doel van dit plan is om zo lang mogelijk de behandeling van infecties veilig te stellen met geneesmiddelen die voor een ieder die ze nodig heeft toegankelijk zijn.

Een belangrijke factor in de bestrijding van AMR is volgens de WHO het hebben van een landelijk plan voor de aanpak van AMR. Echter driekwart van de door de WHO geraadpleegde landen (134) beschikt hier niet over; net zoals Nederland tot voor kort. De vervolgstap is de ontwikkeling van een mondiale onderzoeksagenda. Hierin werkt de WHO nauw samen met JPIAMR, omdat deze reeds ervaring heeft opgedaan met het opstellen van een dergelijke internationale agenda.

Het onderwerp antibioticaresistentie is eveneens aan de orde geweest op de bijeenkomst van de G7 van 8 juni 2015. Zowel bondskanselier Merkel van Duitsland als minister-president Cameron van Groot-Brittannië hebben zich uitgesproken voor een mondiale aanpak van antibioticaresistentie en spraken hun steun uit voor het WHO global action plan. Daarnaast staat het onderwerp voor najaar 2015 op de agenda van de G20.

Kortom: antibioticaresistentie staat volop in de belangstelling, en het besef van urgentie dringt meer en meer door, zelfs tot in de hoogste regionen van wereldleiders.

Nieuwe prikkels en verdienmodellen voor de farmaceutische industrie

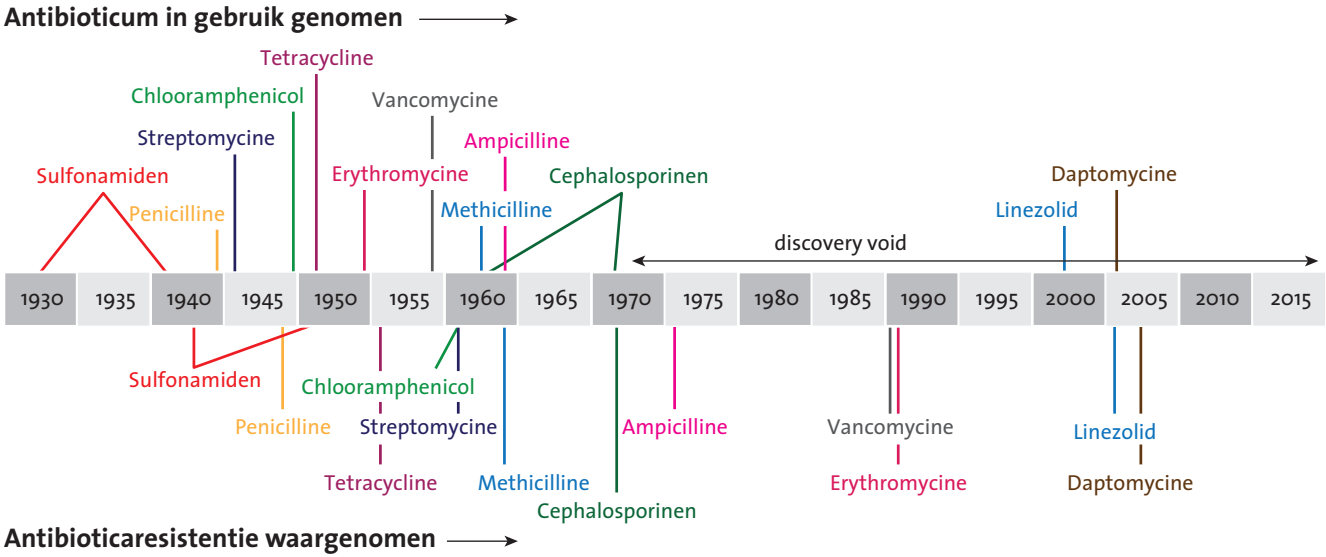
DUNJA DREESENS

Als antibioticaresistentie zo'n groot probleem is, waarom staat de farmaceutische industrie dan niet te trappelen om te investeren in de ontwikkeling van nieuwe antibiotica? Die vraag is economisch gezien snel te beantwoorden. De ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen kost vaak miljarden. En die moeten wel worden terugverdiend. Echter, om te voorkomen dat de bacteriën ook voor deze nieuwe middelen resistent worden, moeten ze zo lang mogelijk op de plank blijven liggen. Ze zijn het laatste redmiddel, en mogen pas ingezet worden als alle andere middelen falen.

Daarnaast zijn de huidige antibiotica, vergeleken met andere geneesmiddelen, goedkoop. Een kuur kost vaak slechts enkele euro's. Het ontwikkelen van nieuwe antibiotica, of alternatieven, vormt daarom geen interessant verdienmodel voor de farmaceutische industrie: de gemaakte kosten worden nooit terugverdiend. Of mogen we van een industrie die zijn geld verdient met het beter maken van zieke mensen een beetje meer maatschappelijke bevlogenheid verwachten?

Toch zijn nieuwe antibiotica of alternatieven dringend nodig om de toenemende resistentie bij infectieziekten het hoofd te bieden. Wereldwijd zijn slechts 41 antibiotica in de ontwikkeling. Ter vergelijking: 800 kankermedicijnen en vaccinaties tegen kanker bevinden zich in de pijplijn of wachten op goedkeuring. De helft van die 41 in ontwikkeling zijnde antibiotica zal onderweg sneuvelen, bijvoorbeeld vanwege schadelijke bijwerkingen of onvoldoende bewezen effectiviteit. Nog ernstiger is dat slechts drie ervan beschouwd worden als 'doorbraak' antibiotica. Dit zijn middelen die niet lijken op de bestaande antibiotica en dus voldoende verschillen om resistente bacteriën onschadelijk te maken. Er is vooral behoefte aan middelen die gramnegatieve bacteriën aanpakken, maar de pijplijn is nagenoeg leeg.

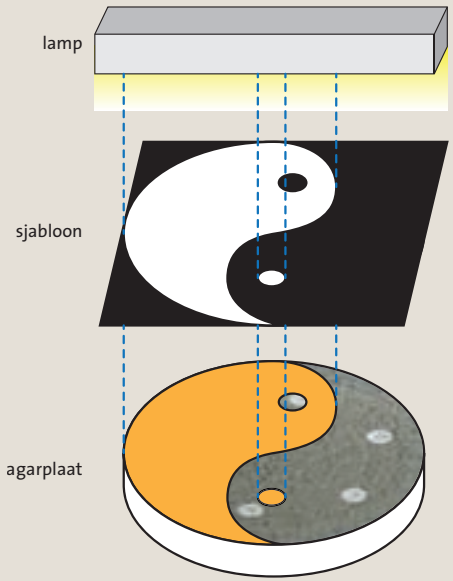
Tijdlijn van de introductie van een nieuw antibioticum en het ontstaan van antibioticaresistentie.



Antibiotica met een lichtschakelaar

ASTRID VAN DE GRAAF

Licht heeft veel voordelen, vindt Ben Feringa, hoogleraar Synthetische organische chemie aan de Rijksuniversiteit Groningen, en pionier op het gebied van lichtgeschakelde moleculaire systemen. “Zonder dat je iets aanraakt, kun je met licht heel lokaal en precies allerlei moleculen besturen.” Eén van zijn nieuwste vindingen is een antibioticum met een ingebouwde moleculaire lichtschakelaar, die werkt als een op afstand bestuurbare aan-uitknop. “Het voordeel daarvan is dat je het antibioticum pas aanzet als het op de plek van de infectie is aangekomen. Op die manier kun je resistentieontwikkeling en effecten in de darmen en ook in het milieu aanzienlijk verminderen,” legt Feringa de achterliggende gedachte uit.



Alleen op het belichte deel van de agarplaat is het antibioticum geactiveerd en groeien geen bacteriën.

Flipflop molecuul

Het activeren met licht gaat razendsnel en is slechts een kwestie van picoseconden. Het antibioticummolecuul verandert daardoor tijdelijk van ruimtelijke vorm en blijft uren biologisch actief, voordat het vanzelf weer ‘uit’ gaat. “De werkzame tijdsduur kunnen we nog aanpassen zodat het antibioticum langzamer of juist sneller terugschakelt,” geeft Feringa aan.

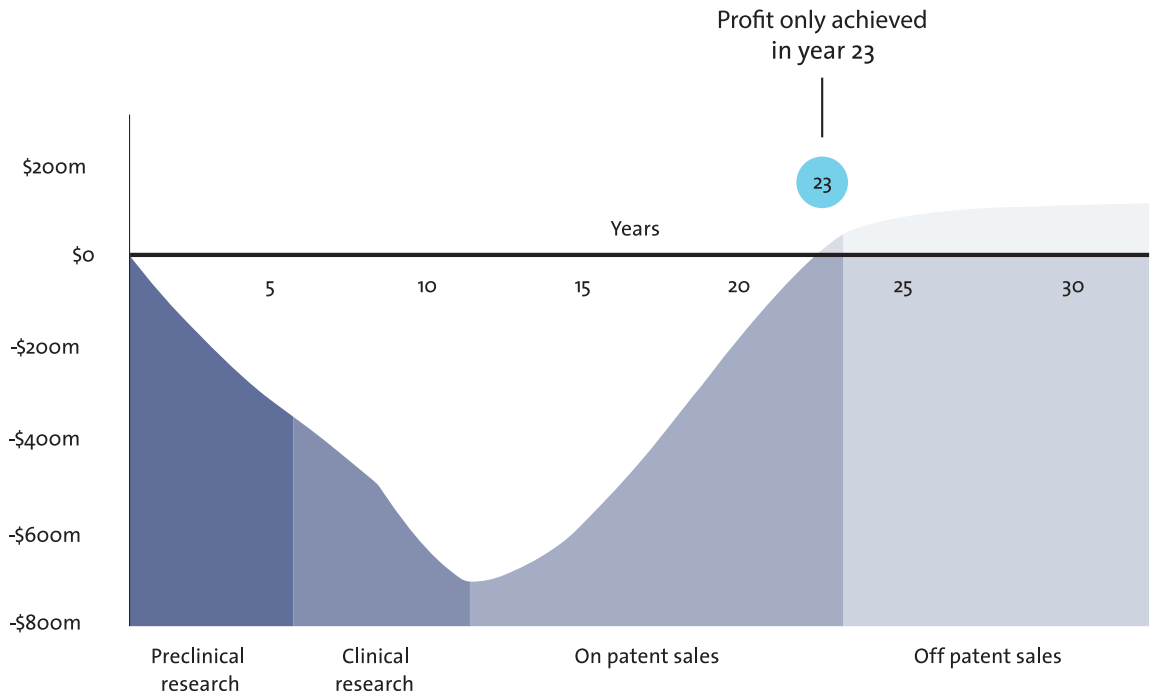
Voor de scheikunde-liefhebbers: het antibioticum gaat chemisch gezien van een inactieve trans-vorm over in een werkzame cis-vorm, waarna het vanzelf weer terugvalt tot zijn inactieve trans-toestand (stereoisomerie). Deze moleculaire flipflop speelt zich af rond een dubbele binding. “De meeste mensen vergeten dat dit hetzelfde mechanisme is als waarmee wij zien. In ons oog vervult een koolstof-koolstof dubbele binding (-C=C-) de rol van lichtschakelaar.” Om het werkingsprincipe te demonsteren, gebruikten de onderzoekers voor hun eerst verbouwde antibioticum een diazogroep (-N=N-) als moleculaire lichtschakelaar die van stand verandert na belichting met ultraviolet licht van 365 nanometer.

Schakelen met infrarood

Maar licht heeft ook nadelen. Ultraviolet licht is schadelijk voor het DNA en daardoor niet geschikt voor toepassing in de kliniek. Bovendien dringt ultraviolet licht niet diep genoeg in het weefsel door. Zijn onderzoeksgroep is daarom bezig om antibiotica met lichtschakelaars te ontwerpen die met infraroodlicht op afstand bedienbaar zijn. Infrarood licht (warmtestraling) dringt wel makkelijk centimeters diep in het weefsel door. Feringa: “Voor bijvoorbeeld de behandeling van een huidinfectie, slik je het onwerkzaam antibioticum in en vervolgens bestraal je de geïnfecteerde plek. Als er dieper in het lichaam een ontsteking zit, dan kun je ook van binnenuit belichten met een sonde. Dit is een heel dunne glasvezel die artsen gebruiken om bloedaderen te bekijken.”

Het begin is er, en het werkt verrassend goed. “Maar voordat dit soort innovaties de kliniek bereiken zijn we zeker tien jaar verder,” waarschuwt hij.

De cumulatieve winst van antibioticaonderzoek. De ontwikkeling van resistentie tegen antibiotica en de beperkingen op de verkoop van antibiotica om te zorgen dat ze op de juiste wijze gebruikt worden, zijn twee factoren voor de farmaceutische industrie om hun investeringen in onderzoek naar nieuwe antibiotica te stoppen of te minimaliseren. Bron: Review on Antimicrobial Resistance.



Denktank voor economische modellen

Om uit deze impasse te komen moet er naar andere socio-economische modellen gekeken worden. Enerzijds om de ontwikkeling van nieuwe antibiotica te stimuleren en anderzijds om het aantrekkelijk te maken deze middelen terughoudend te blijven voorschrijven. Zo hebben de Europese Commissie en de farmaceutische industrie besloten samen te werken. Een gezamenlijke denktank gaat zich buigen over hoe nieuwe (socio-)economische modellen de productie van antibiotica opnieuw mogelijk kunnen maken. Volgens Herman Goossens, hoogleraar Medische Microbiologie aan Universiteit Antwerpen en betrokken bij de denktank, is het niet de bedoeling dat we wederom massaal naar antibiotica grijpen, want dat helpt de zaken niet vooruit. De denktank is onderdeel van het DRIVE-AB-project (drive-ab.eu) dat vorig jaar van start gegaan is. Het DRIVE-AB project streeft ernaar dat antibiotica niet duurder worden en dat dit tegelijkertijd niet leidt tot een toename van het gebruik ervan. Om dat te bewerkstelligen is bemoeienis van zowel de overheid als de farmaceutische bedrijven zelf nodig. Het DRIVE-AB project ontwikkelt dan ook onder meer economisch modellen die de sociale zekerheid niet op grote kosten jagen maar de farmaceutische industrie tevens kunnen garanderen dat hun financiële inspanningen zullen worden terugverdiend. Mogelijke oplossingen waaraan gedacht wordt zijn: het verlenen van nieuwe patentvormen, een vouchersysteem, Product Development Partnerships, een hogere terugbetaling aan de industrie en het geven van belastingvoordelen aan bedrijven die wel bereid zijn in te zetten op de ontwikkeling van antibiotica. In 2018 worden de eindresultaten verwacht. De eerste tussenresultaten zullen in 2016 in het kader van het Nederlandse EU-voorzitterschap worden gepresenteerd.

Fonds voor doorbraakmiddelen

Niet alleen de Europese Unie buigt zich hier samen met de farmaceutische industrie over. Nationale overheden dragen ook hun steentje bij. In Engeland loopt het AMR Review initiatief. Dit initiatief, werkend in opdracht van de Engelse regering, heeft tot doel het probleem van antibioticaresistentie op wereldschaal te analyseren en concrete voorstellen te doen hoe dit probleem internationaal aangepakt kan worden. De duurzame ontwikkeling van nieuwe antibiotica maakt hier onderdeel van uit. In het laatste rapport van de AMR Review, genaamd 'Securing new drugs for future generations: the pipeline of antibiotics' doet het

Fagen maken nieuw wondermiddel

MARK OFFERHAUS EN BJORN HERPERS

Al sinds hun ontdekking worden bacteriofagen gezien als een veelbelovend alternatief in de strijd tegen gevaarlijke bacteriën. Een bacteriofaag of faag is een virus dat namelijk alleen bacteriën aanvalt. En heel specifiek: elke bacterie heeft zijn eigen faag. Voor de levensmiddelenindustrie zijn de eerste producten met fagen al op de markt verschenen, tegen *Salmonella, E. coli* en *Listeria* op kip, vlees, kaas en vis.

Enzymen tegen de bacteriële celwand

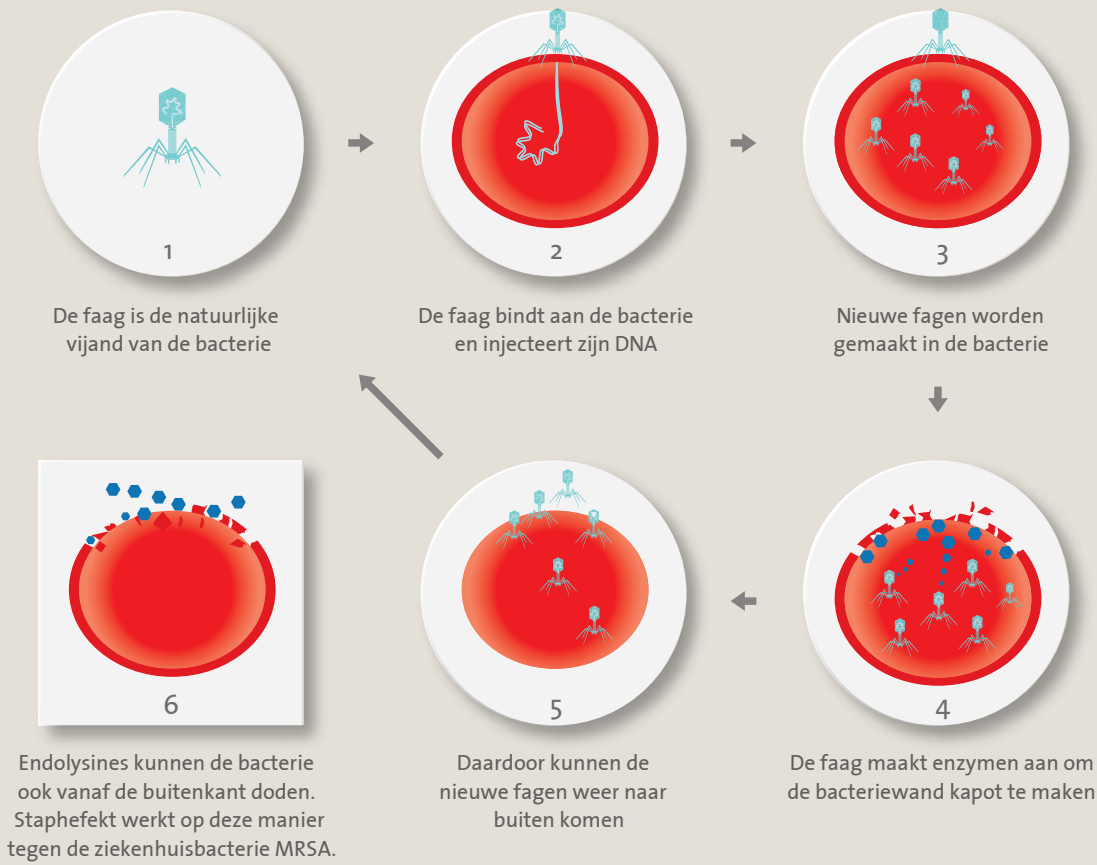
Door nader onderzoek van de technische universiteit Zürich is nu precies bekend hoe fagen bacteriën doden. Zij gebruiken hiervoor endolysines, speciale enzymen die de bacteriewand kapot knippen. In tegenstelling tot antibiotica doden endolysines heel gericht één bepaalde bacteriesoort. Bovendien, en dit maakt deze enzymen bijzonder interessant, is er tot nu toe geen resistentie tegen endolysines gevonden. Dit wordt ook niet verwacht. Na miljoenen jaren van co-evolutie richten de endolysines zich op die delen van de bacteriewand die de bacterie niet kan veranderen, waardoor de bacterie dus ook niet resistent kan worden.
Het Nederlandse biotechnologiebedrijf Micreos heeft inmiddels op basis van deze technologie onder de merknaam Gladskin de eerste producten voor gebruik bij mensen ontwikkeld. In deze producten is het endolysine Staphefekt verwerkt. Staphefekt doodt alleen de bacterie *Staphylococcus aureus* en laat andere bacteriën met rust. *S. aureus* is de meest voorkomende oorzaak van huidinfecties, thuis en in het ziekenhuis. De producten bieden daarom hoop voor behandeling van veel huidaandoeningen die aan deze bacterie gerelateerd zijn, zoals haarwortelontsteking, krentenbaard, eczeem, rosacea en acne. De eerste klinische studies zijn veelbelovend.

Geen resistentieontwikkeling, geen bijwerkingen

S. aureus kan vele soorten infecties veroorzaken. Dit loopt van onschuldige kolonisatie en beginnende irritatie tot levensbedreigende infecties in het bloed, wanneer de bacterie de verdedigingslinies van het lichaam weet te omzeilen. De afgelopen decennia is *S. aureus* steeds resistenter geworden tegen antibiotica, wat uiteindelijk heeft geleid tot het ontstaan van de superbacterie MRSA. Ook hier kunnen specifieke endolysines tegen *S. aureus* een oplossing voor vormen, omdat resistentieontwikkeling niet verwacht wordt. Bovendien zijn er geen bijwerkingen op de huid bekend waardoor deze middelen zonder de gebruikelijke terughoudendheid kunnen worden ingezet, dus ook bij mensen met 'slechts' milde vormen van zweertjes, eczeem of acne, zolang *S. aureus* daar de oorzaak van is. Staphefekt is ook geschikt om de bacterie op de huid continu te onderdrukken, om zo kolonisatie te verminderen en infectie te voorkomen. De volgende ontwikkeling richt zich daarom op het voorkomen van wondinfecties met MRSA.

initiatief een drietal voorstellen om elk decennium 15 nieuwe antibiotica te laten ontwikkelen. Vier hiervan moeten 'doorbraak'middelen zijn.

Ten eerste stelt het initiatief voor om onderzoek en ontwikkeling van antimicrobiële middelen commercieel aantrekkelijker te maken zodat de meest innovatieve personen zich interesseren voor dit onderzoek. Hiervoor zou een mondiaal fonds in het leven geroepen moeten worden dat gelden aan deze ontwikkelaars toekent. Het tweede voorstel betreft het oprichten van een fonds van circa 2 miljard pond, om investeringen in grensverleggend onderzoek mogelijk te maken. Het merendeel van dit geld zou door de farmaceutische industrie



De levenscyclus van een bacteriofaag. Endolysines zijn antibacteriële enzymen die de faag maakt om de bacteriewand kapot te knippen, zodat de nieuw gevormde fagen vrijkomen. Dit is zo'n essentiële stap in de levenscyclus, dat de evolutie in miljoenen jaren endolysines heeft geselecteerd waartegen de bacterie niet resistent is, en waarschijnlijk ook niet kan worden.

ingelegd moeten worden. Ook het AMR Review doet hiervoor een moreel appèl op de industrie. Tot slot, stelt het voor bestaande barrières in het geneesmiddelontwikkelproces zoveel mogelijk weg te nemen, zonder de patiëntveiligheid in gevaar te brengen. Denk hierbij aan de beperkingen van universiteiten om samen te werken met de industrie, het niet openbaren van onderzoek vanwege concurrentieoverwegingen, de duur en efficiency van het registratieproces en de kosten die nodig zijn om nieuwe middelen te ontwikkelen.

Het initiatief beseft dat het geen makkelijke opgave is, maar put hoop uit de resultaten die in relatief korte tijd zijn geboekt op het gebied van HIV/AIDS door UNAIDS en malaria door Medicines for Malaria Venture.

Ook de Verenigde Staten trekken extra middelen (1,2 miljard dollar) uit voor het AMR-probleem en hebben de ontwikkeling van 'doorbraak'-antibiotica tot speerpunt benoemd.

Nederland zet in op het versterken van de onderzoeksinfrastructuur, waarin fundamenteel, translationeel en klinisch onderzoek samen komt. Bij veelbelovende resultaten stapt de private sector in voor de verdere ontwikkeling, opschaling en implementatie ervan, via zogenoemde publiek-private samenwerkingsverbanden. Daarnaast onderzoekt het ministerie van VWS of het registratieproces voor nieuwe antibiotica versneld kan worden en welke knelpunten daarvoor opgelost moeten worden.

Behalve de grote farmaceutische industrie, is het midden- en kleinbedrijf ook actief op dit gebied. Zij vormen vaak een schakel tussen de kennisinstituten en de farmaceutische industrie. Ze richten zich op gebieden, zoals fagen die voor de farmaceutische industrie minder interessant zijn, of proberen innovatieve wegen die minder voor de hand liggen. Dit midden- en kleinbedrijf is vaak gelieerd aan of zijn spin-offs van universiteiten, waardoor zij elkaar makkelijk vinden ten behoeve van de aanpak van het resistentieprobleem.

Nieuwe antibiotica uit de grond

GILLES VAN WEZEL

Antibioticumresistentie is één van de grootste bedreigingen voor de volksgezondheid. Tegelijk zien we al decennialang een steeds verdere afname van het aantal nieuwe antibiotica dat op de markt komt. De vraag is nu: waar halen we de nodige nieuwe antibiotica vandaan?

Van alle antibiotica die in de kliniek worden gebruikt, wordt ongeveer 25 procent door schimmels geproduceerd, 65 procent door bacteriën die we actinomyceten noemen en 10 procent door andere bacteriën. Van de antibiotica geproduceerd door de familie van de actinomyceten komt het merendeel uit de streptomyceten. Dit zijn schimmelachtige bodembacteriën die groeien als draden (hyfen) en zich vermenigvuldigen via spoorvorming. De productie van antibiotica hangt samen met de levenscyclus van deze bacteriën. Wanneer de voedingsstoffen in de bodem opraken, vormt de bacterie luchtdraden om sporenvorming mogelijk te maken, vergelijkbaar met het vruchtlichaam van een paddenstoel. De bouwstenen hiervoor verkrijgt de bacterie door zijn oude draden in de bodem af te breken. Deze voedingsstoffen in een nutriëntarme omgeving trekken andere vrij bewegende bacteriën aan die sneller kunnen groeien. Om deze competitie toch te kunnen winnen, produceert de streptomyceet antibiotica.

Bijna elke streptomyceet produceert dus antibiotica en soms wel vier of vijf verschillende. Hetzelfde geldt voor veel schimmels. Het grootste probleem is echter dat het 'laaghangende fruit' nu wel is geplukt en het steeds moeilijker en dus kostbaarder wordt om nieuwe antibiotica te vinden. Antibiotica die ontdekt werden rond 1940 komen in 1-10 procent van alle streptomyceten voor, het

Amerikaanse onderzoekers ontwikkelde een nieuw 'petrischaaltje' – de iChip – voor het kweken van bodembacteriën in de modder, de natuurlijke omgeving van deze bacteriën.

in 1953 ontdekte vancomycine al in 1 op 100,000 en daptomycine, ontdekt begin jaren '80, slechts in 1 op 10 miljoen. Het wordt dus steeds moeilijker om nieuwe verbindingen te vinden, dit tot grote frustratie van de farmaceutische industrie.

De tegenstrijdigheid is dat van alle natuurstoffen vermoedelijk pas 1-3 procent gevonden is. Ten eerste is 99 procent van alle micro-organismen niet te kweken in het laboratorium en dus ook nog niet gescreend. Ten tweede produceren veel micro-organismen geen antibiotica in het laboratorium omdat de omstandigheden teveel afwijken van die in de bodem waar ze vandaan komen. Dat worden ook wel 'slapende antibiotica' genoemd, die dus 'wakker' gemaakt moeten worden. Een vergelijkbaar probleem is dat van sommige antibiotica zo weinig wordt gemaakt dat ze geen zichtbare activiteit hebben en dus ook worden gemist bij screening.

Nieuwe bronnen van antibiotica en 'niet kweekbare' micro-organismen

Voor het vinden van nieuwe natuurstoffen is biodiversiteit een belangrijke sleutel tot succes. Antibioticum-producerende micro-organismen komen overal voor, van de droogste woestijn tot de hoogste bergtoppen en in de modder kilometers onder de zeespiegel. En veel onontgonnen biodiversiteit ligt besloten in de niet kweekbare micro-organismen. De Duitse biochemicus Jörn Piel en collega's hebben recentelijk de *Entotheonella*-bacterie ontdekt, die in symbiose leeft met sponzen en complexe peptide-antibiotica produceert. Maar hoe exploiteer je een niet te kweken bacterie? Metagenomics is daarbij een belangrijke technologie: DNA wordt uit grond geïsoleerd en in zogenoemde DNA-bibliotheken gestopt, die vervolgens in een ander micro-organisme tot expressie worden gebracht. Echter, het probleem blijft bestaan dat deze antibiotica niet onder laboratoriumomstandigheden worden gemaakt. Daarom heeft de onderzoeksgroep van de Amerikaanse biochemicus Kim Lewis de 'iChip' ontwikkeld: een chip met microkweekkamertjes die in de grond wordt geplaatst waar de bacterie vandaan komt, zodat deze in zijn vertrouwde omgeving verder groeit. Zo is een nieuwe bacterie ontdekt die het antibioticum teixobactine produceert, dat qua werkingsmechanisme lijkt op dat van vancomycine, maar waar voorlopig nog geen resistentie tegen bestaat.

Voor de farmaceutische industrie geldt echter dat screening op grote(re) schaal moet kunnen gebeuren. Een veelbelovende ontwikkeling is de combinatie van synthetische biologie en bioinformatica. Veel antibiotica worden gemaakt door een complexe machinerie van eiwitten, waarvan de genen liggen op een groot stuk DNA, een zogenaamd gencluster. Die genclusters kunnen worden

opgespoord door het sequencen van DNA-bibliotheken en bioinformatica, waarna het gencluster in het laboratorium kan worden gesynthetiseerd. Het is nu nog te kostbaar om dit op grote schaal te doen, maar wellicht dat we in de toekomst honderden of zelfs duizenden genclusters kunnen synthetiseren, waarna een geoptimaliseerd microorganisme zorgt voor de productie. Zo kan uit één theelepel grond wellicht honderden antibiotica worden gehaald en op hun werkzaamheid worden getest.

Het wakker maken van slapende antibiotica

In 2002 werd de DNA-sequentie van de modelstam *Streptomyces coelicolor* gepubliceerd, door een team onder leiding van de Britse geneticus Sir David Hopwood. Eén van de grootste openbaringen was dat er genclusters werden gevonden voor het aanmaken van antibiotica, waarvan het bestaan nooit was vermoed. Dit ondanks dat duizenden wetenschappers al aan deze bacteriestam hadden gewerkt en er al vier antibiotica waren ontdekt. Inmiddels is van één van de genclusters aangetoond dat het codeert voor een nog onbekend antibioticum. Dit was een cruciale ontdekking die wetenschappers ervan doordrong dat ook veel bestudeerde organismen nog nieuwe antibiotica kunnen produceren. Het ontsluiten van de genclusters voor dit soort antibiotica zal moeten gebeuren door de signalen te vinden die in de natuurlijke bodemomgeving leiden tot hun activering.

Een probleem is dat bacteriën in het laboratorium in afzondering worden gekweekt, terwijl in bacteriële gemeenschappen signalen worden geproduceerd die allerlei chemische syntheseroutes aanzetten. Recente studies laten zien dat onder voedingsarme omstandigheden streptomyceten antibiotica gaan produceren in de strijd om voedsel, terwijl ze op rijke voedingsbodems elkaar tolereren en sociale interacties aangaan. Het blijkt uit recente publicaties dat co-cultivering inderdaad een heel effectieve strategie kan zijn bij het vinden van nieuwe moleculen en de voorspelling is dat ecologie een steeds belangrijker thema wordt in de zoektocht naar antibiotica. De uitdaging is nu om systemen op te zetten die dit ook op industriële schaal mogelijk maken.

Leerlingen van de bovenbouw van het VWO isoleren antibioticum-producerende bacteriën uit bodemmonsters in het kader van het project 'Antibiotica Gezocht!', waarmee het team onder leiding van prof. Gilles van Wezel en dr. Dennis Claessen de Academische Jaarprijs 2011 won. Zie www.antibioticagezocht.nl.

Om succesvol te screenen, moeten deze chemische signalen, ofwel moleculaire schakelaars, worden ontdekt om slapende antibiotica te activeren. Omdat streptomyceten veel antibiotica produceren tijdens de afbraak van hun oude celmassa, hebben we gekeken of de bouwstenen die daarbij vrijkomen als signalen werken. De bacteriële celwand is opgebouwd uit twee suikers, N-acetylglucosamine en N-acetylmuraminezuur, die aan elkaar gekoppeld worden tot een sterke structuur. Deze suikers zijn zeer energierijk en bij recycling van de eigen celwand komen deze verbindingen vrij. Wat blijkt? Als we N-acetylglucosamine toevoegen aan het

kweekmedium verdwijnt de rem op de productie van een aantal antibiotica en produceren de streptomyceten tevens antibiotica die normaal niet gemaakt worden. Oftewel, N-acetylglucosamine is een moleculaire schakelaar voor het aanzetten van de productie van antibiotica. Toepassing hiervan levert ook daadwerkelijk nieuwe verbindingen op die op dit moment op hun waarde worden onderzocht. Dit geeft het belang aan van het begrijpen van de biologische processen om tot nieuwe oplossingen te komen.

Blik op de toekomst

Veel van het onderzoek naar antibiotica heeft zich in de afgelopen decennia verplaatst naar universiteiten en er is een sterke trend van bundeling van krachten, mede ingegeven door multinationale financiering, bijvoorbeeld met EU-geld. Momenteel wordt er onderzocht wat de mogelijkheden zijn om in Nederland de krachten te bundelen in een onderzoekscentrum gericht op nieuwe antibiotica en op resistentiebestrijding, in samenwerking met bedrijven. De ontwikkeling van nieuwe technologieën samen met de nieuwe biologische, chemische en ecologische inzichten en goede samenwerking tussen industrie en academia moeten ervoor zorgen dat we ook in de toekomst nieuwe antibiotica kunnen blijven ontwikkelen om problemen met antibioticaresistentie het hoofd te bieden.

Zoeken naar nieuwe antibiotica kan

EEFJAN BREUKINK

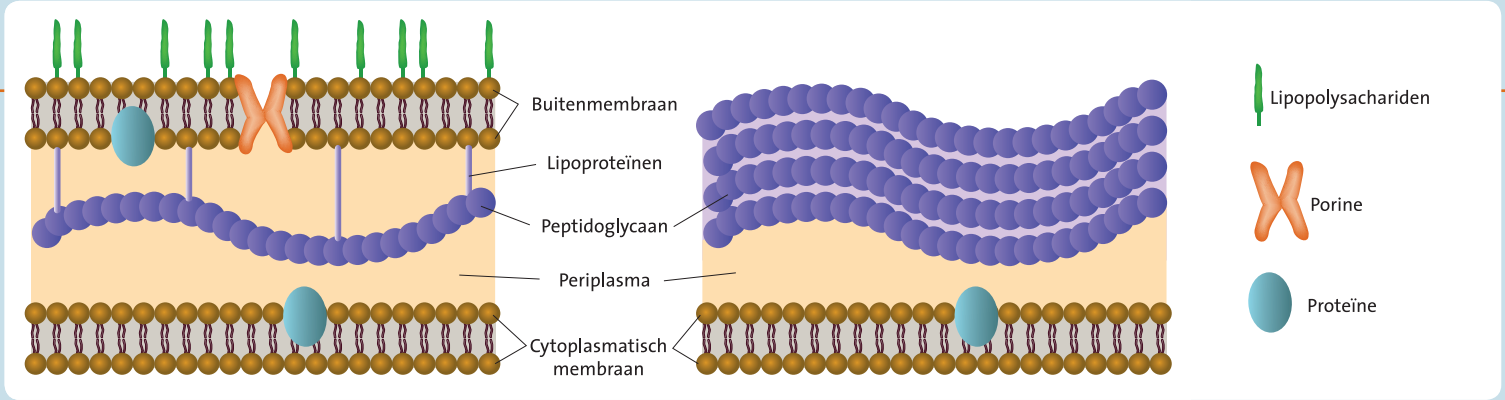
Al in de eerste helft van de vorige eeuw, sinds de ontdekking van penicilline door Alexander Flemming in 1928, is men op zoek naar nieuwe antibiotica. Dit gebeurde vooral door het kweken van bacteriën en schimmels en vervolgens de kweekvloeistof of voedingsbodem te testen op antimicrobiële activiteit. Deze aanpak heeft geleid tot de ontdekking van honderden moleculen waarvan er slechts enkelen geschikt waren voor de behandeling van mensen. Nog steeds wordt deze methode gebruikt om nieuwe antibiotica te zoeken. Het grote nadeel is dat er vooral bekende stoffen worden (her)ontdekt.

Kies een slim aangrijpingspunt

Het zoeken naar nieuwe antibiotica moet dus slimmer. Maar hoe dan? Het ideale antibioticum moet effectief zijn in het doden van de infectieveroorzakende bacterie in het lichaam en zo min mogelijk bijwerkingen geven. Dit betekent dat er een aantal belangrijke eisen zijn voor het aangrijpingspunt waarop het antibioticum inwerkt. Het aangrijpingspunt moet essentieel en uniek voor de bacterie zijn en het liefst gemakkelijk bereikbaar. Vaak zijn eiwitten die belangrijke functies voor bacteriën uitvoeren aangrijpingspunten van antibiotica, echter er is ook een voorbeeld van een aangrijpingspunt dat niet een eiwit is en dit heeft belangrijke voordelen. Door de opkomst van de resistente bacteriën is men er van bewust geraakt dat, om snelle resistentie opbouw te voorkomen, er aanvullende eisen nodig zijn voor het ideale antibioticum. Deze eisen zijn: het antibioticum moet het liefst meerdere vergelijkbare aangrijpingspunten in één keer aanpakken, of het aangrijpingspunt is géén eiwit.

In het eerste geval is resistentieopbouw veel moeilijker omdat er meerdere veranderingen (mutaties) moeten optreden voordat er resistentie optreedt, zoals bij de penicilline-achtige antibiotica. Deze grijpen in op meerdere (essentiële) eiwitten die allemaal betrokken zijn bij de opbouw van de unieke bacteriële celwand. In het tweede geval van een aangrijpingspunt dat geen eiwit is zijn er vaak meerdere eiwitten betrokken bij de synthese ervan en is een verandering van het aangrijpingspunt vaak niet eens mogelijk zonder desastreuze gevolgen voor de bacterie zelf. Zo speelt de drager van de celwandbouwstenen Lipide II, een vetachtig molecuul, een sleutelrol binnen de bacteriële celwandsynthese. De bouwsteendrager Lipide II is een mooi voorbeeld om het slim zoeken naar nieuwe antibiotica te illustreren. Naast de grote kans op herontdekking van bekende antibiotica, had de traditionele manier van zoeken nog een nadeel: veel interessantere actieve stoffen, die om een of andere reden minder werden geproduceerd, werden door de activiteit van bekende antibiotica overschaduwd en gemist. Het nadeel van herontdekken is eigenlijk vrij gemakkelijk te ondervangen door de test iets anders uit te voeren: naast de 'normale' test op antimicrobiële activiteit wordt ook de activiteit in aanwezigheid van het toegevoegde aangrijpingspunt zoals Lipide II getest. Wanneer er een nieuw antibioticum aanwezig is dat aangrijpt op Lipide II dan zal de groei niet meer geremd worden omdat Lipide II het antibioticum wegvangt voordat het zijn antimicrobiële

slimmer



werking kan doen. Door deze wijze van screenen te gebruiken met een volledig nieuw aangrijpingspunt is het vrijwel uitgesloten dat er bekende antibiotica worden gevonden.

Vissen tussen bekende antibiotica

Om het tweede nadeel te ondervangen, zijn de 'geen-eiwit'-aangrijpingspunten' zoals Lipide II eveneens uitermate geschikt. Ze kunnen worden gebruikt om specifiek te vissen naar nieuwe antibiotica, zelfs in kweekvloeistof die grote hoeveelheden andere bekende antibiotica bevat. Dit kan door Lipide II chemisch te koppelen aan een dragermateriaal, meestal kleine bolletjes, waarmee de stoffen die aan Lipide II binden er uitgehaald worden. Met deze methode kan ook direct een hoge zuiverheid van de nieuwe stof worden behaald waardoor vrij snel de identiteit van de moleculen bekend is. Deze methode werkt zeer goed voor 'geen-eiwit'-aangrijpingspunten die makkelijk bereikbaar zijn, zoals Lipide II. Dit komt omdat de celwandsynthese de enige bacteriële machinerie is die grotendeels buiten de celmembraan actief is.

Voor aangrijpingspunten die in de cel hun functie uitoefenen bleek deze methode minder geschikt, omdat achteraf vaak blijkt dat de gevonden stoffen niet door de celmembraan van bacteriën heen kunnen. Een elegante oplossing hiervoor is de ontwikkeling van slimme screeningsmethoden die gebruik maken van hele cellen. Dit kan op verschillende manieren. Bijvoorbeeld door gebruik te maken van een bacteriemutant die meer gevoelig zal zijn voor antibiotica die ingrijpen op één bepaalde biosyntheseroute. Door allerlei extracten te testen op deze mutant en de activiteiten te vergelijken met het wildtype, zullen de extracten met antibiotica die op de gekozen biosyntheseroute werken gemakkelijk te identificeren zijn door het verschil in groeiremmend effect. Deze aanpak is een aantal jaren geleden succesvol toegepast door het farmaceutische bedrijf Merck dat een nieuw antibioticum (platensimycine) identificeerde dat inwerkt op de vetzuursynthese van grampositieve bacteriën (zoals de beruchte MRSA). Helaas bleek later dat de vetzuursynthese van deze bacteriën helemaal niet zo'n goed aangrijpingspunt is: wanneer de bacteriën in aanwezigheid van bloedplasma groeien, halen ze de vetzuren gewoon uit het plasma. Dit bewijst wederom de noodzaak van de keuze van een goed aangrijpingspunt.

Gramnegatieve bacteriën (linkerdeel) hebben een extra buitenmembraan naast de celwand van peptidoglycaan (paarse bolletjes), waardoor veel geneesmiddelen niet in de bacterie kunnen doordringen. Hierdoor zijn gramnegatieve bacteriën in het algemeen minder gevoelig voor antibiotica zoals penicilline dan grampositieve bacteriën (rechterdeel), en zijn lastiger te bestrijden.

Epiloog

Dit cahier leert ons nog eens glashelder dat we te maken hebben met een serieuze dreiging die vraagt om actie. Daarom vindt ook de overheid de aanpak van antibioticaresistentie een topprioriteit. Onze aanpak samen met alle betrokken veldpartijen, richt zich op alle terreinen waar de gezondheid van mensen wordt bedreigd door antibioticaresistente bacteriën: zorg, dieren, voedsel en milieu. In deze integrale benadering staat de volksgezondheid centraal. Nog niet overal zijn we even ver. Op ieder terrein dat ik hierboven noemde worden specifieke maatregelen genomen om stap voor stap de aanpak verder te brengen.

Internationaal

Het probleem lijkt dan wel 'onzichtbaar', maar antibioticaresistentie is een wereldwijde dreiging voor de gezondheid van de bevolking, zoals u in het cahier hebt kunnen lezen. Resistente bacteriën houden zich immers absoluut niet aan landsgrenzen. Internationale samenwerking is dan ook prioriteit. One Health staat daarbij centraal. Dat betekent bijvoorbeeld dat we de ministers van gezondheid van andere landen vragen om het probleem onder de aandacht van hun collega's te brengen. En om samen maatregelen te nemen die de volksgezondheid beschermen. En waar het kan maken we concrete samenwerkingsafspraken met andere landen over surveillance, zorgvuldig gebruik, infectieziektebestrijding en het delen van kennis en informatie met elkaar. Zo willen we de import van resistentie terugdringen en het effect van maatregelen en (onderzoek)investeringen vergroten.

Nederland steunt de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) bij de implementatie van het Global Action Plan antibioticaresistentie met geld en met technische ondersteuning aan WHO-lidstaten. Sinds september 2014 is Nederland ook actief binnen de Global Health Security Agenda (GHSA). Ook via de GHSA bieden we gecoördineerde technische assistentie aan landen die daar behoefte aan hebben.

Voor ons is 2016 een belangrijk jaar. Dan is Nederland in de eerste helft van het jaar voorzitter van de Europese Unie. Een mooie kans om extra aandacht voor dit onderwerp te vragen en andere landen op hun rol aan te spreken. Zo organiseren we een gezamenlijke ministeriële conferentie over antibioticaresistentie voor EU ministers van gezondheid en van landbouw. Het is de eerste keer dat binnen de Europese Unie op deze manier afspraken voor een One Health benadering van het probleem worden gemaakt. We willen gezamenlijke afspraken maken over onder andere nationale plannen van aanpak voor alle lidstaten en over het gebruik van voor de volksgezondheid kritische antibiotica in de veehouderij.

Nationaal

Ook in Nederland zelf is nog veel werk te verzetten om het probleem aan te pakken. Het zwaartepunt van de Nederlandse aanpak van antibioticaresistentie ligt bij de gezondheidszorg en de veehouderij. Daar worden immers antibiotica gebruikt om infecties bij zieke dieren en mensen te behandelen. Daarnaast nemen we maatregelen op de gebieden voedsel en milieu. Want ook daar zijn de gevolgen

van onjuist en onzorgvuldig antibioticagebruik merkbaar.

In Nederland werken verschillende partijen in de gezondheidszorg, zoals ziekenhuisbestuurders, huisartsen en specialisten mee aan oplossingen. Het gezamenlijk probleem heeft een gezamenlijke aanpak nodig. Deze zorgpartijen willen ziekte en sterfte door infecties van resistente bacteriën zo veel mogelijk beperken. Ook willen ze de verdere ontwikkeling en verspreiding van resistentie zo veel mogelijk beheersen. Zodat ook in de toekomst behandeling van infecties met antibiotica mogelijk blijft. Voor de komende vijf jaar hebben de zorgpartijen een meerjarenplan gemaakt met concrete en meetbare doelen.

Dieren en voedsel

Ook antibioticagebruik bij dieren leidt tot resistente bacteriën. Dieren kunnen een reservoir zijn waar resistente bacteriën zich vermeerderen en verspreiden. Nederland zet daarom in op reductie en zorgvuldig antibioticagebruik in de veehouderij. In 2014 was het gebruik van antibiotica al met 58,1% teruggebracht ten opzichte van 2009 dankzij de inzet van veehouders en dierenartsen. Voor 2015 is 70% reductie het doel. Ondertussen werkt de overheid aan het beleid vanaf 2016. We streven naar een dierhouderij waar gezondheid de norm is en ziekte en behandeling met antibiotica uitzonderingen zijn.

Als het om voedselveiligheid gaat staan monitoring en onderzoek centraal. We willen meer weten over de overdracht via voedsel naar de mens. Daarnaast is voorlichting belangrijk. Door voedsel hygiënisch te bereiden kan de consument de blootstelling aan resistente bacteriën voorkomen.

Milieu

Vanuit mensen en dieren belanden dagelijks grote aantallen bacteriën in het milieu. Een deel daarvan is resistent. Ook (resten van) antibiotica komen in het milieu terecht. Maar hoe gedragen deze resistente bacteriën en (resten van) antibiotica zich vervolgens? Hoe verspreiden ze zich en wat zijn de gevolgen voor de volksgezondheid? Die vragen laten we nu heel goed onderzoeken.

Innovatie

Effectieve bestrijding van antibioticaresistentie kan niet zonder innovatie. Want verbeterde infectiepreventie, het tegengaan van de verspreiding van resistente bacteriën, snellere diagnostiek en alternatieve behandelingen kunnen het gebruik van antibiotica terugdringen. In de curatieve en langdurige zorg zijn allerlei voorbeelden van innovaties te zien. Zoals urinewegkatheters met antibacteriële coating of innovatieve methodes om afvalwater uit ziekenhuizen te zuiveren van antibiotica en (resistente) bacteriën. Een nieuw onderzoeksprogramma van ZonMw over antibioticaresistentie gaat uitwijzen of deze innovaties breed toepasbaar zijn. Innovatie richt zich ook op het ontwikkelen van nieuwe antibiotica. We financieren en werken mee aan internationale initiatieven. Daarnaast proberen we de samenwerking tussen onderzoeksinstellingen en bedrijven te versterken. Ook kijken we hoe nieuwe antibiotica sneller op de markt kunnen worden gebracht.

Communicatie

We willen de aanpak van antibioticaresistentie met een uitgekiende communicatiestrategie ondersteunen. Hierbij richten we ons op burgers, professionals en bestuurders. Probleembesef, het vergroten van bewustwording en kennis over de werking en het gebruik van antibiotica zijn belangrijke thema's. Met daarnaast concrete tips voor preventie, voedselveiligheid en hygiëne. Uiteraard zoeken we zo veel mogelijk aansluiting bij de belevingswereld van verschillende doelgroepen.

Niet alleen overheid, maar samen!

Zoals u ziet doet de overheid veel, maar niet alleen. Iedereen moet zijn steentje bijdragen: zorgverleners, ziekenhuisbestuurders, verzekeraars, dierenartsen, veehouders etc., maar ook collega's in het buitenland. Vanuit Den Haag kunnen wij stimuleren, faciliteren, onderzoek laten uitvoeren, doelen stellen en nog veel meer. Maar alleen gezamenlijk maken wij het verschil. Ik hoop dat u meedoet.

Marianne Donker,
Directeur Publieke Gezondheid, Plaatsvervangend Directeur Generaal Volksgezondheid, Ministerie van Volksgezondheid Welzijn en Sport

Nadere informatie

Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport, Ministerie van Infrastructuur en Milieu en Ministerie van Economische Zaken

Kamerbrief over aanpak Antibioticaresistentie, 24 juni 2015: www.rijksoverheid.nl/documenten/kamerstukken/2015/06/24/kamerbrief-over-aanpak-antibioticaresistentie

Concrete acties aanpak antibioticabeleid, 24 juni 2015: www.rijksoverheid.nl/documenten/publicaties/2015/06/24/concrete-acties-aanpak-antibioticabeleid

Suske en Wiske Tante Biotica: www.rijksoverheid.nl/documenten/publicaties/2015/06/24/suske-en-wiske-tante-biotica

Gezondheidsraad

Advies Antibiotica in ziekenhuizen: profylaxe en antibiotic stewardship, 2015, Den Haag, publicatienr. 2015/12. ISBN 978-94-6281-026-6

Advies Antibiotica in de veeteelt en resistente bacteriën bij mensen, 2011, Den Haag, publicatienr. 2011/16. ISBN 978-90-5549-851-2

Inspectie voor de Gezondheidszorg

Rapport: Instellingen in ouderenzorg nemen nog steeds onvoldoende actie om hygiëne en infectiepreventie te verbeteren, Utrecht, april 2015: http://bitly.nl/HXMwk

RIVM

Antibioticaresistentie: www.rivm.nl/Onderwerpen/A/Antibioticaresistentie

Animatie – Hoe ontstaat resistentie tegen antibiotica: http://bitly.nl/2YlsW

De WIP, Werkgroep Infectie Preventie: www.rivm.nl/Onderwerpen/W/Werkgroep_Infectie_Preventie_WIP

De SWAB, de Stichting Werkgroep Antibiotica-Beleid, www.swab.nl

Het Nationale AntibioticaBoekje van de SWAB: swabid.nl/node/9409

Autoriteit Diergeneesmiddelen (SDa)

Rapport Het gebruik van antibioticum in de landbouwhuisdieren in 2014: www.autoriteitdiergeneesmiddelen.nl

Onderzoeksprogramma's

Joint Programme Initiative on Antimicrobial Resistance: www.jpiamr.eu

ZonMw programma Priority Medicines Antimicrobiële Resistentie: http://www.zonmw.nl/nl/programmas/programma-detail/priority-medicines-antimicrobiele-resistentie/algemeen/

Innovative Medicines Initiative (IMI): www.rvo.nl/subsidies-regelingen/jti-innovative-medicines-initiative

(http://www.zonmw.nl/nl/programmas/programma-detail/priority-medicines-antimicrobiele-resistentie/resultaten/)

Wereldgezondheidsorganisatie WHO over antibioticaresistentie:

Global action plan on antimicrobial resistance: www.who.int/drugresistance/global__action__plan/en/

The first World Antibiotic Awareness Week 2015: www.who.int/drugresistance/en/

Report: Worldwide country situation analysis: response to antimicrobial resistance, 2015: www.who.int/drugresistance/documents/situationanalysis/en/

Report: Antimicrobial Resistance: Global Report on Surveillance, 2014 www.who.int/drugresistance/documents/surveillancereport/en/

Antimicrobial resistance in The European Region WHO: www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/antimicrobial-resistance/antibiotic-resistance

Report: Four-fold difference in antibiotic consumption across the European Region 2014: http://bitly.nl/5aNx4

Antibiotic use in eastern Europe: a cross-national database study in coordination with the WHO Regional Office for Europe: www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099%2814%2970071-4/abstract

The first CAESAR Annual Report, augustus 2015: www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/antimicrobial-resistance/publications/2015/central-asian-and-eastern-european-surveillance-of-antimicrobial-resistance.-annual-report-2014

European Antibiotic Awareness Day

Data and reports: Antimicrobial resistance and consumption: ecdc.europa.eu/en/eaad/Pages/antibiotics-data-reports.aspx

The Review on Antimicrobial Resistance (UK) amr-review.org/Publications

Antimicrobial Resistance: Tackling a crisis for the health and wealth of nations, 2014

Tackling a global health crisis: Initial steps, 2015

Securing New Drugs for Future Generations – the Pipeline of Antibiotics, 2015

Top 18 antibioticaresistentie bacteriën volgens het Amerikaanse Centrum voor Ziektenbeheersing en Preventie (CDC): www.cdc.gov/drugresistance/biggest__threats.html

Overige

Voordracht van Daphne Deckers op 26 juni 2014 is te zien op nos.nl/video/666280-deckers-we-gaan-de-gevaarlijke-kant-op.html

Antibiotica Gezocht! is een initiatief van medewerkers en studenten van de Universiteit Leiden en het Erasmus Medisch Centrum in Rotterdam waarmee ze de Academische Jaarprijs 2011 in de wacht sleepten: antibioticagezocht.leidenuniv.nl/antibiotica-gezocht

Het nieuwe wondermiddel endolysine van Micreos: vimeo.com/125155948

Thuisarts.nl een initiatief van Het Nederlands

Huisartsen Genootschap (NHG), de wetenschappelijke vereniging van huisartsen: www.thuisarts.nl/antibiotica/ik-wil-meer-weten-over-antibiotica-en-resistentie, www.thuisarts.nl/koorts-bij-kinderen, www.thuisarts.nl/hoesten

Alles over MRSA: www.allesovermrsa.nl

TED Talk by Maryn McKenn: What do we do when antibiotics don't work any more? www.ted.com/talks/maryn_mckenna_what_do_we_do_when_antibiotics_don_t_work_any_more?

TEDxGroningen Talk by Wim Velema Designing drugs using light: www.youtube.com/watch?v=mVB6M2C4XQQ

Antibiotic-Resistant Superbugs: The Empire Strikes Bacteria! www.youtube.com/watch?v=fyRyZ1zKtyA&feature=em-subs_digest

Auteurs

Drs. ing. Desirée Beaujean is hoofd afdeling Richtlijnontwikkeling en Implementatie van de Landelijke Coördinatie Infectieziektebestrijding (LCI), Centrum Infectieziektebestrijding, RIVM, Bilthoven.

Dr. Hetty Blaak is microbioloog op de afdeling Milieu van het Centrum Zoönosen en Omgevingsmicrobiologie van het Centrum Infectieziektebestrijding, RIVM, Bilthoven.

Prof. dr. Marc Bonten is arts-microbioloog en afdelingshoofd Medische Microbiologie aan het Universitair Medisch Centrum Utrecht, en wetenschappelijk topexpert op het terrein van antibioticaresistentie bij het RIVM/CIb.

Dr. Eefjan Breukink is universitair hoofddocent Scheikunde, Biomolecular Sciences, Membrane Biochemistry and Biophysics aan het Bijvoet Institute for Biomolecular Science van de Universiteit Utrecht.

Dr. Jochen Cals is huisarts te Sittard, en universitair docent aan de vakgroep huisartsgeneeskunde van de Universiteit Maastricht.

Prof. dr. Jaap van Dissel is directeur Centrum Infectieziektebestrijding van het RIVM in Bilthoven, en hoogleraar Interne Geneeskunde, in het bijzonder de infectieziekten, aan het Leids Universitair Medisch Centrum.

Drs. Dunja Dreesens is senior adviseur bij het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten in Utrecht, en onderzoeker huisartsgeneeskunde aan de CAPHRI School for Public Health and Primary Care van de Universiteit Maastricht.

Dr. Engeline van Duijkeren is senior-onderzoeker op de afdeling Dier & Vector van het Centrum Zoönosen en Omgevingsmicrobiologie van het Centrum Infectieziektebestrijding, RIVM, Bilthoven.

Prof. dr. Alex Friedrich is hoogleraar en afdelingshoofd Medische Microbiologie aan de Rijksuniversiteit Groningen en het Universitair Medisch Centrum Groningen.

Dr. ir. Astrid van de Graaf is freelance wetenschapsjournalist en science writer en gevestigd in Delft.

Dr. ir. Sabine de Greeff is afdelingshoofd Antimicrobiële Resistentie en Zorggerelateerde Infecties aan het Centrum Epidemiologie en Surveillance van Infectieziekten van het Centrum Infectieziektebestrijding, RIVM, Bilthoven.

Mr. drs. George Haringhuizen is coördinerend adviseur en jurist publieke gezondheid bij het Centrum Infectieziektebestrijding, RIVM, Bilthoven.

Prof. dr. ir. Dick Heederik is hoogleraar Gezondheidsrisicoanalyse en hoofd Divisie Milieuepidemiologie aan het Institute for Risk Assessment Sciences in Utrecht, en voorzitter van het Expertpanel van de Stichting Diergeneesmiddelenautoriteit in Utrecht.

Prof. dr. Ludo Hellebrekers is dierenarts en directeur van het Centraal Veterinair Instituut (CVI) van Wageningen UR.

Dr. Bjorn Herpers is arts-microbioloog bij het Streeklaboratorium voor de Volksgezondheid Kennemerland in Haarlem.

Prof. dr. Wiel Hoekstra is emeritus hoogleraar Algemene Microbiologie en bestuurslid van de Stichting Biowetenschappen en Maatschappij.

Dr. Alphons Horrevorts is arts-microbioloog op de afdeling Medische Microbiologie van het Canisius-Wilhelmina Ziekenhuis.

Prof. dr. Jan Kluytmans werkt bij het Juliuscentrum van het UMCU in Utrecht en is arts-microbioloog in het Amphia-ziekenhuis in Breda en in het St. Elisabeth Ziekenhuis en TweeSteden Ziekenhuis in Tilburg.

Prof. dr. Ed Kuijper is hoogleraar Experimentele Bacteriologie op de afdeling Medische Microbiologie van het Leiden Universitair Medisch Centrum.

Dr. Merel Langelaar is coördinerend specialistisch senior inspecteur bij de Inspectie voor de Gezondheidszorg in Utrecht.

Dr. Hans van Leeuwen is senior onderzoeker op de afdeling Medische Microbiologie van het Leiden Universitair Medisch Centrum.

Dr. ir. Mariken van der Lubben is coördinator Antimicrobiële resistentie bij het Centrum Infectieziektebestrijding, RIVM, Bilthoven.

Dr. Kitty Maassen is afdelingshoofd Dier & Vector bij het Centrum Zoönosen en Omgevingsmicrobiologie van het Centrum Infectieziektebestrijding, RIVM, Bilthoven.

Prof. dr. Johan Mouton is hoogleraar Medische Microbiologie aan het Radboudumc, Radboud University Nijmegen en hoofd R&D Medische Microbiologie & Infectieziekten aan het Erasmus MC in Rotterdam.

Dr. Anouk Muller is arts-microbioloog op de afdeling Medische Microbiologie van het Medisch Centrum Haaglanden in Den Haag.
Mr. Mark Offerhaus is CEO van Micreos.
Dr. ir. Mark van Passel is moleculair microbioloog op de afdeling Milieu van het Centrum Zoönosen en Omgevingsmicrobiologie van het Centrum Infectieziektebestrijding, RIVM, Bilthoven, en bij het Laboratorium voor Microbiologie van Wageningen UR.
Dr. John Penders is moleculair epidemioloog op de afdeling Medische Microbiologie van het Maastricht Universitair Medisch Centrum (MUMC+).
Prof. dr. Jan Prins is hoogleraar Infectieziekten op de afdeling Infectieziekten/Inwendige Geneeskunde van het Academisch Medisch Centrum in Amsterdam
Prof. dr. Ana Maria de Roda Husman is viroloog en onderzoeker bij het WHO Collaborating Centre for Risk Assessment of Pathogens in Water and Food, en hoofd van de afdeling Milieu bij het Centrum Zoönosen en Omgevingsmicrobiologie van het Centrum Infectieziektebestrijding, RIVM, Bilthoven.
Dr. Nienke van de Sande-Bruinsma is Technical Officer Control of AMR, Division of Communicable Diseases, Health Security, and Environment, bij het WHO Regional Office for Europe in Kopenhagen, Denemarken.
Dr. Marianne van der Sande is hoofd Centrum Epidemiologie en Surveillance van Infectieziekten, van het Centrum Infectieziektebestrijding, RIVM, Bilthoven.
Prof. dr. Paul Savelkoul is afdelingshoofd Medische Microbiologie aan het MUMC+, en hoogleraar Medische Microbiologie aan de Universiteit Maastricht en het VUmc in Amsterdam.
Drs. David Speksnijder is dierenarts en onderzoeker bij het Departement Infectieziekten en Immunologie van de faculteit Diergeneeskunde van de Universiteit Utrecht en bij Dierenartsenpraktijk Tweestromenland in Wijchen.
Dr. Aura Timen is arts Maatschappij & Gezondheid/Infectieziektebestrijding en hoofd Landelijke Coördinatie Infectieziektebestrijding (LCI) van het Centrum Infectieziektebestrijding, RIVM, Bilthoven.
Prof. dr. Christina Vandenbroucke-Grauls is arts-microbioloog en hoofd afdeling Medische Microbiologie en Infectiepreventie aan het VUmc in Amsterdam.
Dr. Albert Vollaard is internist-infectioloog aan het Leids Universitair Medisch Centrum en het Centrum Infectieziektebestrijding, RIVM, Bilthoven.
Prof. dr. Andreas Voss is hoogleraar Infectiepreventie op de afdeling Medische Microbiologie van het Canisius-Wilhelmina Ziekenhuis en het Radboudumc in Nijmegen.
Prof. dr. Jaap Wagenaar is dierenarts en hoogleraar Klinische Infectiologie bij het Departement Infectieziekten en Immunologie van de faculteit Diergeneeskunde van de Universiteit Utrecht en bij het Centraal Veterinair Instituut (CVI) van Wageningen UR.

Prof. dr. Gilles van Wezel is hoogleraar Molecular Biotechnology en clusterdirecteur Microbial Biotechnology and Health aan de Universiteit Leiden.
Dr. Petra Wolffs is medisch moleculair microbioloog op de afdeling Medische Microbiologie van het Maastricht Universitair Medisch Centrum (MUMC+).

Bronnen

Daphne Deckers is schrijfster, columniste, presentatrice, actrice en ervaringsdeskundige als drager van een bijzonder resistent microorganisme.
Prof. dr. Ben Feringa is hoogleraar Synthetische organische chemie aan de Rijksuniversiteit Groningen.

Illustratieverantwoording

Beeldresearch: B en U, Amsterdam
Omslag: iStock

Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport, Den Haag: p. 3
Prof. Gilles van Wezel, Leiden: p. 5, p. 86, p. 87
Science Photo Library / ANP, Den Haag: p. 6, p. 59
Image Select, Wassenaar: p. 9 (neus, darm)
Herman Sittrop Grafisch Realisatie Bureau, Nijmegen: p. 9, p. 10, p. 17, p. 19, p. 20, p. 31, p. 37, p. 51 (2x), p. 55, p. 67, p. 79, p. 80
Shutterstock: p. 9 (hersenen, mond, hand, vagina, benen), p. 33, p. 41, p.53, p. 70, p. 72
123RF: p. 9 (maag), p. 12, p. 39, p. 42, p. 56
iStock: p. 9 (voeten), p. 24
Hollandse Hoogte, Amsterdam: p. 11, p. 23, p. 32, p. 44, p. 52, p. 54, p. 64
Thinkstock: p. 13
Carbon Hill School Museum, Garfield: p. 14
Wikimedia Commons: p. 14 (onder), p. 15, p. 18 (Gerard D Wright, BMC biology)
Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta: p. 21, p. 58
Antimicrobial Resistance: 'Tackling a Crisis for the Health and Wealth of Nations. 2014, p. 5': p. 26
WHO - www.who.int/drugresistance/en/: p. 34, p. 35
Merlijn Michon Fotografie, Amsterdam: p. 36
© 2015 Anders Kristensen, Copenhagen: p. 37
Schermafbeelding van website Impera: http://impera.magnaview.nl/product/: p. 46
B en U, Amsterdam: p. 48
SDA - www.autoriteitdiergeneesmiddelen.nl: p. 50
Deb Group Limited, www.debgroup.com/nl: p. 60
LUMC, Leiden: protocol Strikte Isolatie: p. 61
WHO / Violaine Martin: p.62
Jaap Wagenaar, Utrecht: p. 65
Schermafbeelding van website RIVM: www.rivm.nl/Onderwerpen/L/LCI__Richtlijnen: p. 69
'Review on Antimicrobial Resistance. Tackling a Global Health Crisis: Initial Steps. 2015', p. 8, p. 73
Ed Kuijper LUMC, Leiden: p. 74, p. 75
© 2015 Standaard Uitgeverij / WPG Uitgevers België nv: p. 77
'Review on Antimicrobial Resistance. Securing new drugs for future generations: the pipeline of antibiotics. 2015', p. 11, p. 81
Fred Berendsen, Micreos Human Health, Den Haag: p. 83
Slava Epstein / Northeastern University, Boston: p. 85
Dreamstime: p. 89

bio
wetenschap+
maatschappij

www.biomaatschappij.nl

Cadeautje!

Wilt u uw klanten informeren? Uw collega's verrassen? Denk eens aan een cahier! Neem contact op met BWM via 070-3440792 of bestellingen@biomaatschappij.nl. Bij afname van grote aantallen kan de prijs daarop worden afgestemd.

Ontdek met BWM de nieuwste ontwikkelingen op het gebied van biowetenschappen. Van diabetes tot biogrondstoffen en van hersenen tot evolutie. De cahiers zijn geschreven door topwetenschappers: objectief, scherpzinnig en verrassend.

Met BWM weet je meer!

Cahiers in 2015

- Foodtopia
- Geldzorgen in de zorg
- Klimaatverandering
- Antibiotica-resistentie

Gratis lesmateriaal

BWM maakt ook lesmateriaal bij de cahiers. Voor havo en vwo bovenbouw. U kunt dit gratis downloaden via
www.biomaatschappij.nl/lesmateriaaloverzicht/

Stichting Biowetenschappen en Maatschappij
werkt samen met:

kennislink.nl
maakt nieuwsgierig

Dit cahier is mede tot stand gekomen door:

ZonMw

NWO

In dit nummer:

- De historie van antibiotica
- Antibioticaresistentie is overal
- Opsporen en monitoren van resistente bacteriën
- Het belang van controle en infectiepreventie
- Juist gebruik van antibiotica
- One Health voor mens, dier en milieu
- Het gevaar van medisch toerisme
- Leveren bacteriofagen het nieuwe wondermiddel?

Redactie:
Jaap van Dissel
Wiel Hoekstra
Dunja Dreesens
Mariken van der Lubben
Astrid van de Graaf (eindredactie)

Met een voorwoord van Edith Schippers, minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

De ontdekking van antibiotica, in het midden van de vorige eeuw, betekende een doorbraak in de bestrijding van bacteriële infectieziekten. De euforie rond deze wondermiddelen is inmiddels voorbij. Door overmatig en onjuist gebruik bij mens en dier zijn bacteriën ongevoelig geworden voor deze middelen. Gangbare antibiotica zijn lang niet altijd meer toereikend om infecties te behandelen, waardoor een blaasontsteking of een knieoperatie levensbedreigend kan uitpakken. Daarbij blijft de ontwikkeling van nieuwe antibiotica uit.

De wereldwijde opmars van multiresistente bacteriën drukt iedereen opnieuw met de neus op de feiten. Antibioticaresistentie wordt dan ook gezien als een van de grootste problemen voor de gezondheidszorg van de 21ste eeuw.

In dit cahier beschrijven wetenschappers, arts-microbiologen, epidemiologen, biologen, huisartsen, dierenartsen, beleidsmedewerkers en juristen de vele aspecten die spelen rond antibioticaresistentie. Van het ontstaan tot verspreiding van resistentie, hoe we dit kunnen voorkomen en hoe we nog zolang mogelijk met de huidige middelen kunnen doen. Maar ook de ontwikkeling van nieuwe antibiotica en alternatieven, en internationale samenwerking om resistentieontwikkeling te meten en te bestrijden.

Het is tijd voor nationale en internationale actie. Van de overheid, industrie en burger. Antibioticaresistentie is niet alleen een probleem voor kwetsbare patiënten, het raakt ons uiteindelijk allemaal.

Biowetenschappen en Maatschappij

9 789073 196803